

# KHÁNG NGUYÊN VÀ PHỨC HỢP HOÀ HỢP TỔ CHỨC CHÍNH

ThS. BS. Phan Thị Minh Phương

BM. MD-Sinh Lý Bệnh, ĐH Y khoa-Huế

## Mục tiêu học tập

1. Trình bày được định nghĩa kháng nguyên và những đặc tính của nó.
2. Trình bày hệ thống kháng nguyên nhóm máu.
3. So sánh cấu trúc, sự phân bố của MHC lớp I và lớp II.
4. Phân tích chức năng của hệ thống MHC.

**Số tiết:** 4 tiết

## I. KHÁNG NGUYÊN

### 1. Định nghĩa

#### 1.1. Kháng nguyên hoàn toàn

Kháng nguyên (Antigen) là những chất có khả năng:

- Kích thích được cơ thể tạo ra đáp ứng miễn dịch, khả năng này được gọi là tính sinh miễn dịch của kháng nguyên (KN).
- Kết hợp đặc hiệu với kháng thể (KT) tương ứng, khả năng này gọi là tính đặc hiệu của kháng nguyên.

Khi vào cơ thể KN kích thích tạo KT bằng hai cách tương ứng với hai loại KN được gọi là KN không phụ thuộc tuyến ức và KN phụ thuộc tuyến ức.

- KN không phụ thuộc tuyến ức: là những KN kích thích trực tiếp tế bào B tạo ra đáp ứng miễn dịch mà không cần sự có mặt của tế bào T.

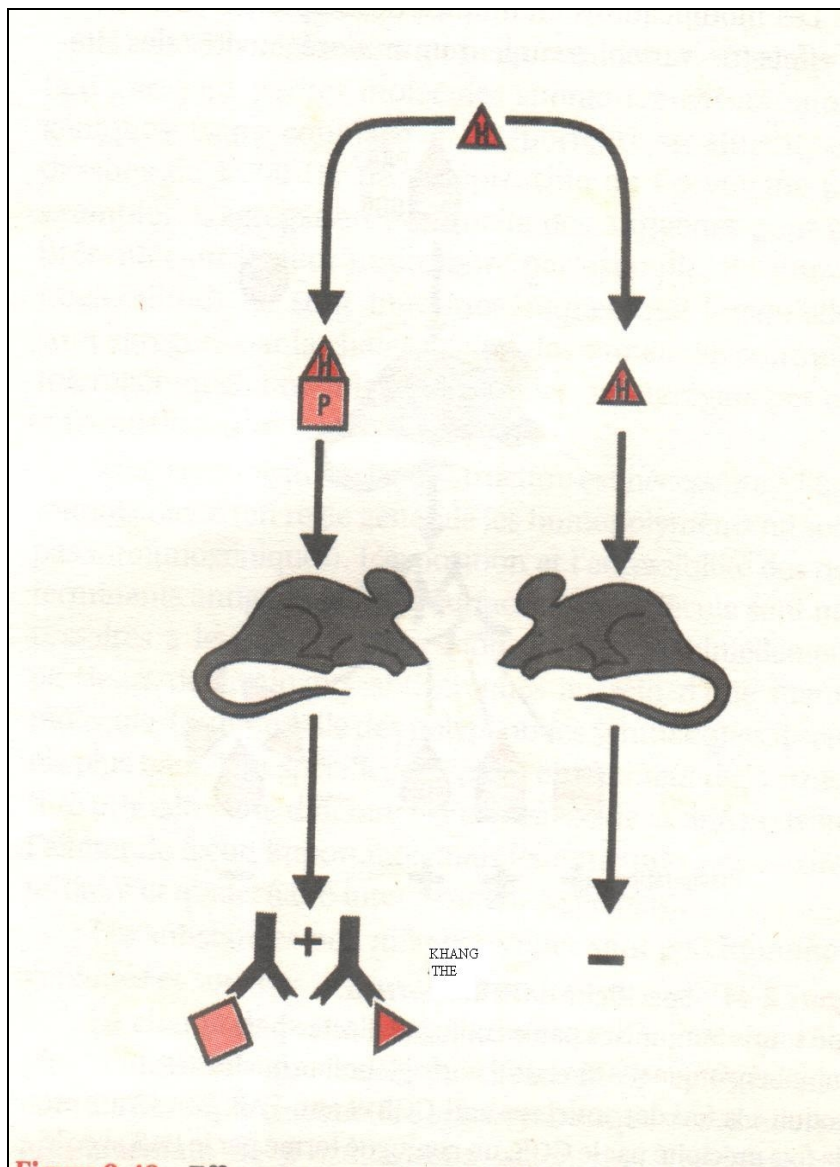
- KN phụ thuộc tuyến ức: là những KN cần có sự giúp đỡ của Th mới kích thích được tế bào B tạo ra đáp ứng miễn dịch.

#### 1.2. Kháng nguyên không hoàn toàn (bán KN = Hapten)

Hapten là phân tử nhỏ (tự nhiên hay nhân tạo) một mình không có khả năng gây ra đáp ứng miễn dịch nhưng vẫn được nhận biết bởi các sản phẩm của đáp ứng này (nếu có). Như vậy hapten có tính đặc hiệu nhưng không có tính sinh miễn dịch.

Khi hapten gắn với một protein tải thành một phức hợp thì phức hợp này có tính sinh miễn dịch. Điều đó có nghĩa là nếu chỉ đưa hapten vào cơ thể thì không có đáp ứng miễn dịch đặc hiệu xảy ra, nhưng nếu đưa phức hợp Protein-hapten vào thì cơ thể sẽ đáp ứng bằng cách sản xuất KT chống lại cả protein lẫn hapten.

Kháng thể chống hapten do phức hợp kích thích tạo ra có thể phản ứng cả với hapten tự do. Trong trường hợp này ta có thể xem hapten như là một quyết định KN được thêm vào bên cạnh những quyết định KN khác đã có mặt trên phân tử protein.



**Hình 1. Sơ đồ thử nghiệm tạo KT của phức hợp Hapten-Protein tái**

## 2. Các đặc tính của kháng nguyên

### 2.1. Tính sinh miễn dịch của KN

Tính sinh miễn dịch của một KN phụ thuộc vào các yếu tố sau :

#### 2.1.1. Tính “lạ” của KN

Một KN có tính sinh miễn dịch càng cao khi sự khác biệt giữa cơ thể nhận và KN càng nhiều hay nói cách khác KN càng “lạ” với cơ thể nhận bao nhiêu thì khả năng kích thích tạo KT càng mạnh bấy nhiêu.

Ví dụ: Albumin của gà hay chim có tính sinh miễn dịch cao hơn albumin bò khi cùng đưa vào cơ thể loài dê.

Tuy nhiên cần lưu ý rằng các KN protein của cơ thể này cũng có thể kích thích một cơ thể khác cùng loài sản xuất KT nếu KN protein đủ lạ đối với protein của cơ thể nhận. Hơn nữa trong một số trường hợp bệnh lý thì thành phần của chính cơ thể cũng có thể gây ra đáp ứng tạo KT chống lại nó, người ta gọi những thành phần này là “tự KN”.

### 2.1.2. Cấu tạo hóa học của kháng nguyên

Các KN thuộc loại protein và polysaccharid có tính sinh miễn dịch cao khi dùng dưới dạng hòa tan và cả khi chúng nằm trong một cấu trúc phức hợp. Ví dụ vỏ vi khuẩn.

Các KN là lipid, steroid và acid nucleic có tính sinh miễn dịch yếu hoặc không có tính sinh miễn dịch.

KN càng phức tạp về cả cấu tạo lẫn kích thước thì chúng càng có thể kích thích một đáp ứng miễn dịch mạnh. Ví dụ: các KN hữu hình (vi khuẩn, virus, các tế bào). Các phân tử protein lớn (hemoxamin) cũng có tính KN mạnh.

Trên cấu trúc của KN có những vị trí chịu trách nhiệm chính trong việc kích thích tạo KT và kết hợp với KT khi xảy ra phản ứng kết hợp KN-KT. Những vị trí này được gọi là những quyết định KN (antigen determinant) hay epitop. KN càng phức tạp càng có nhiều epitop, do đó tính sinh miễn dịch càng cao.

Ngoài thành phần hóa học ra, cấu trúc lập thể và khả năng tích điện của các phân tử KN cũng có ảnh hưởng đến tính sinh miễn dịch. Có lẽ sự tích điện có vai trò trong việc chọn lọc các tế bào lympho có thụ thể đặc hiệu tương ứng. Còn cấu trúc lập thể có ảnh hưởng đến mức độ chuyển hóa của KN trong cơ thể nhận (khi bị chuyển hóa các KN sẽ để lộ thêm các quyết định KN).

### 2.1.3. Cách gây miễn dịch và liệu kháng nguyên

Hầu hết các KN hữu hình (vi khuẩn, hồng cầu, virus hoặc các polymer lớn) khi đưa vào cơ thể nhận bằng đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp với liều khác nhau đều có thể dễ dàng kích thích tạo KT. Trong khi đó, nhiều KN là protein hòa tan phải có một quy trình gây miễn dịch thích hợp hoặc phải cần một chất hỗ trợ mới gây được đáp ứng tốt. Chất hỗ trợ đó được gọi là tá chất, loại thường được dùng là tá chất Freund gồm hỗn dịch vi khuẩn lao chết trộn trong nước và dầu.

Một số nghiên cứu cho thấy tá chất có tác dụng làm tăng chức năng của đại thực bào và lympho T hỗ trợ.

### 2.1.4. Khả năng đáp ứng của cơ thể

Đây là một yếu tố quan trọng: cùng một KN nhưng các cơ thể khác nhau có những đáp ứng ở nhiều mức độ khác nhau. Vì thế Landsteiner đã phân biệt hai khái niệm: tính kháng nguyên và tính sinh miễn dịch, trong đó:

Tính sinh miễn dịch = Tính KN + Khả năng đáp ứng của cơ thể nhận

## 2.2. Tính đặc hiệu của kháng nguyên

Tính đặc hiệu của một đáp ứng miễn dịch là do:

- Mỗi KN có một cấu trúc đặc hiệu riêng.
- Khả năng nhận biết một cách đặc hiệu của các lympho bào do có thụ thể cho từng loại KN.

Tính đặc hiệu của KN không phải do toàn bộ cấu trúc của cả phân tử KN quyết định mà do những quyết định kháng nguyên (epitop) quyết định.

Epitop có hai chức năng:

- Kích thích cơ thể tạo ra đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với KN đó.
- Làm vị trí để KT hoặc lympho T miễn cảm có thể gắn vào một cách đặc hiệu.

Một KN protein phức tạp có thể có nhiều quyết định KN khác nhau do đó mà nó có thể kích thích tạo ra nhiều loại KT khác nhau cùng một lúc. Tùy theo KN có thể phản ứng cùng lúc với

một hoặc nhiều kháng huyết thanh chứa KT do nó tạo ra mà người ta gọi là KN đơn giá hay KN đa giá. (Trong các phản ứng huyết thanh học chỉ có các KN đa giá mới có khả năng tạo ra mạng lưới kết tủa hoặc ngưng kết với các KT tương ứng).

\* Phản ứng chéo (Cross - reaction): Tính đặc hiệu của KN rất cao tuy vậy trong thực tế hai KN khác nhau có thể có phản ứng chéo với nhau. Nguyên nhân của phản ứng chéo là do trên hai KN này có hai epitop giống nhau hoặc ít nhất là tương tự nhau

Phản ứng chéo dễ xảy ra với các KN polysaccharid và cũng xảy ra với các KN protein (ví dụ: albumin trứng gà và albumin trứng vịt).

Trong thực nghiệm chúng ta có thể loại trừ phản ứng chéo bằng phương pháp hấp thụ. Ví dụ: ta biết kháng huyết thanh kháng A thường cho phản ứng chéo với KN B nên khi làm phản ứng tìm KN A thì kết quả dễ sai lạc do tìm nhầm cả B. Như vậy trước khi tìm A ta cho ủ kháng huyết thanh kháng A với KN B, những phần tử nào cho phản ứng chéo sẽ tạo phức hợp với B. Sau đó loại bỏ phức hợp này bằng ly tâm ta sẽ có kháng huyết thanh kháng A tinh khiết không còn phản ứng chéo với B.

### 2.3. Các đặc tính khác

Ngoài hai đặc tính chính kể trên, KN còn có thể có một vài đặc tính phụ. Những đặc tính phụ này không thường xuyên nhưng cũng mang lại những thay đổi về chất lượng và số lượng trong đáp ứng miễn dịch.

#### 2.3.1. Tính gây dị ứng

Một số KN dễ gây sản xuất IgE hơn do đó tạo ra dị ứng tức khắc. Ví dụ như: phấn hoa, nọc của một số sâu bọ...Đáp ứng miễn dịch chuyển thẳng từ IgM sang IgE. Tính chất này phụ thuộc vào cơ địa của cá thể nhận.

#### 2.3.2. Tính gây dung nạp

Một số KN có khả năng gây miễn cảm đối với loài vật này nhưng không gây được ở một số loài vật khác. Đó là tình trạng dung nạp tùy thuộc vào liều lượng, cách đưa KN vào cơ thể và tùy thuộc cả vào cơ địa.

#### 2.3.3. Tính tá chất

Tá chất cho phép làm tăng cường độ đáp ứng miễn dịch đối với KN. Bản thân một số KN có thêm tính chất đó.

#### 2.3.4. Tính gây phân bào

Ngoài đáp ứng miễn dịch đặc hiệu, KN có thể gây thêm tình trạng tăng gamma globulin máu chung do kích thích sự phân bào của lympho B.

## 3. Một số kháng nguyên quan trọng

### 3.1. Kháng nguyên nhóm máu

#### 3.1.1. KN nhóm máu hệ ABO

Hệ này bao gồm bốn nhóm máu khác nhau A, B, AB, O. Ký hiệu nhóm máu biểu thị KN bề mặt hồng cầu.

Cơ thể nhóm máu A có KN A trên bề mặt hồng cầu.

Nhóm B có KN B, nhóm AB có cả KN A và KN B,

Nhóm O không có cả KN A và KN B trên hồng cầu.

Ngoài ra do cơ thể có trạng thái dung nạp với kháng nguyên của bản thân nên trong huyết thanh không có kháng thể chống lại KN có trên bề mặt hồng cầu của nó, nhưng đối với KN thuộc nhóm khác thì nó lại có KT để chống lại nghĩa là:

- cơ thể nhóm A có KT chống B
- cơ thể nhóm B có KT chống A
- cơ thể nhóm AB không có KT chống A,B
- cơ thể nhóm O có KT chống A, B.

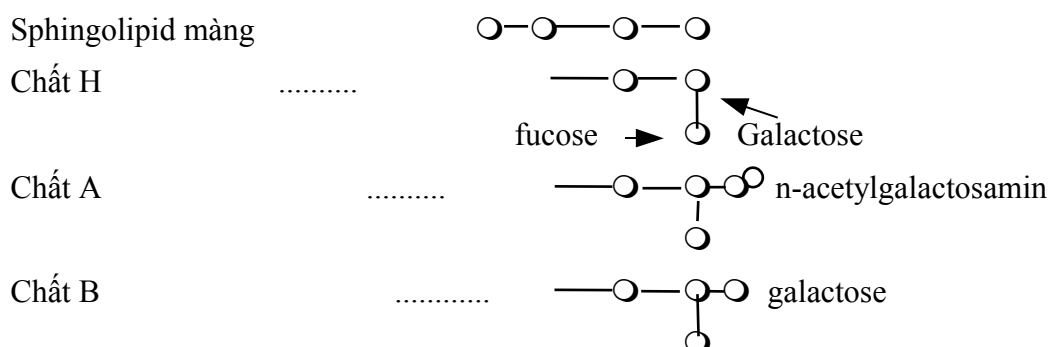
Các KT này xuất hiện tự nhiên trong huyết thanh.

Các KN thuộc hệ ABO do một locus gen kiểm soát với 3 allele A, B, và O, trong đó A và B trội hơn O. Dùng enzym để cắt các gao ra khỏi phần polysaccharid trong KN thì tính đặc hiệu của KN bị thay đổi do đó tính đặc hiệu của các KN nhóm máu trong hệ ABO được quyết định bởi sự có mặt của một số gốc đường trong phần polysaccharid.

Các KN này đều có chung một lõi sphingolipid-polysaccharid, nếu gắn thêm gốc fucose thì xuất hiện chất H. Chất H có trên bề mặt hồng cầu của hầu hết các cơ thể và là nền để xuất hiện KN A và B.

Nếu tại vị trí galactose cuối cùng của chất H:

- gắn thêm gốc n- acetyl galactosamin thì xuất hiện KN A
- gắn thêm gốc galactose thì xuất hiện KN B.



Như vậy tham gia vào sự hình thành các KN nhóm máu ABO có hai hệ gen: hệ gen Hh đối với chất H và hệ gen ABO hoạt động độc lập với nhau.

Đại đa số trong chúng ta có gen H nhưng cũng có người không có ( cơ thể đồng hợp tử hh), những người này dù có gen của hệ ABO nhưng không có KN A hoặc KN B nên được ghi nhận thuộc nhóm máu O. Khi chuyển máu O thật sự vào ( tức có chất H) thì có thể gây tai biến chuyển máu. Nhóm máu đặc biệt này gọi là nhóm O Bombay .

### 3.1.2.. KN hệ nhóm máu Rh

Năm 1930 Landsteiner và Wiener gọi những người có hồng cầu ngưng kết với huyết thanh thỏ kháng hồng cầu của khỉ Rhesus là người Rh<sup>+</sup> và những người còn lại là Rh<sup>-</sup>. Nhưng sau này người ta nhận thấy các KN trong hệ Rh không chỉ đơn giản như vậy. Hệ Rh có nhiều KN phần lớn có tính phản ứng chéo và có tính sinh miễn dịch yếu, chỉ có KN D là có tính sinh miễn dịch mạnh. Khi trên hồng cầu có KN D thì cơ thể đó được gọi là Rh<sup>+</sup> mà không cần đề ý đến các KN khác trong hệ Rh.

KT chống D không xuất hiện tự nhiên trong máu như các KT hệ ABO.

Vì KN Rh phân bố thừa thớt trên bề mặt hồng cầu nên khó tạo ra mạng lưới ngưng kết, muốn xác định nhóm máu Rh người ta phải dùng thử nghiệm Coombs gián tiếp

### 3.2. Kháng nguyên vi sinh vật

KN vi sinh vật là loại KN rất phức tạp gồm có KN vỏ, KN thân, KN lông, KN ngoại tế bào (độc tố, enzym).

- KN vỏ: KN vỏ của phế cầu thường được nghiên cứu nhiều nhất. KN này thuộc loại polysaccharid, có tới 80 typ huyết thanh.

- KN thân: ở các vi khuẩn ruột non, lớp ngoài của vách vi khuẩn có một lipopolysaccharid. Phần lipid có tính độc và phần polysaccharid có tính KN, đó chính là KN thân (còn gọi là KN O). Ở salmonella có hơn 60 KN O khác nhau.

KN O cấu tạo gồm hai phần: phần nhân cơ bản và phần các chuỗi ngang, phần này gồm những tiểu đơn vị oligosaccharid sắp xếp lập đi lập lại. Chính các chuỗi ngang quyết định tính đặc hiệu của mỗi nhóm salmonella.

- KN lông ( còn gọi là KN H) bản chất là protein, quyết định tính đặc hiệu của mỗi typ Salmonella. Có trên 1000 typ huyết thanh salmonella khác nhau.

- Các KN ngoại tế bào như các độc tố và enzym cũng có bản chất là protein. Một KN ngoại tế bào của liên cầu là Streptolysin O thường được dùng trong chẩn đoán huyết thanh. Các vi khuẩn bạch hầu, uốn ván có ngoại độc tố gây bệnh và các vaccin phòng các bệnh này đều là những độc tố được giải độc (giải độc tố)

Vi khuẩn tả và một số E.Coli có KN ngoại tế bào là độc tố ruột.

Các KN virus có thể ở bề mặt hạt virion hoặc ở bên trong. Tùy theo tính đặc hiệu có thể phân biệt thành KN nhóm, KN typ, KN typ phụ.

+ KN nhóm: ví dụ KN Nucléoprotein là KN chung cho tất cả virus đậu .

+ KN typ: ví dụ trong bệnh bại liệt cho phép phân biệt 3 typ virus bại liệt khác nhau.

+ KN typ phụ: ví dụ virus cúm ngoài phân biệt 3 typ A, B, C còn định các typ phụ. Các typ phụ của A và B là kết quả của những biến đổi của KN bề mặt.

### 5.3. Kháng nguyên polypeptid tổng hợp

KN này là các polymer của các gốc acid amin liên kết với nhau bằng các liên kết peptid.

Homopolymer: là polymer chỉ gồm một loại acid amin.

Copolymer: là polymer gồm hai hoặc nhiều loại acid amin.

Polymer khối: là polymer gồm nhiều đoạn peptid nhỏ có thứ tự nhất định liên kết với nhau.

KN Polypeptid tổng hợp được dùng để nghiên cứu ảnh hưởng của kích thước, hình dáng lập thể , thành phần hóa học... đến tính sinh miễn dịch của KN.

## II . PHỨC HỢP HÒA HỢP TỔ CHỨC CHÍNH (MHC)

### 1. Đại cương

#### 1.1. Phát hiện KN hòa hợp tổ chức

Chúng ta biết rằng khi ghép một cơ quan hay một bộ phận (mảnh da) từ một cơ thể này sang một cơ thể khác, nếu hai cơ thể có bộ gen hoàn toàn phù hợp ( ví dụ : sinh đôi cùng trứng hoặc các cơ thể động vật trong cùng dòng thuần chủng) thì mảnh ghép sẽ tồn tại được và phát triển bình thường trên cơ thể nhận. Nếu hai cơ thể có bộ gen khác nhau thì mảnh ghép là vật lạ đối với cơ thể nhận và cơ thể nhận sẽ sinh ra đáp ứng miễn dịch để loại bỏ mảnh ghép. Đó là phản ứng thải ghép.

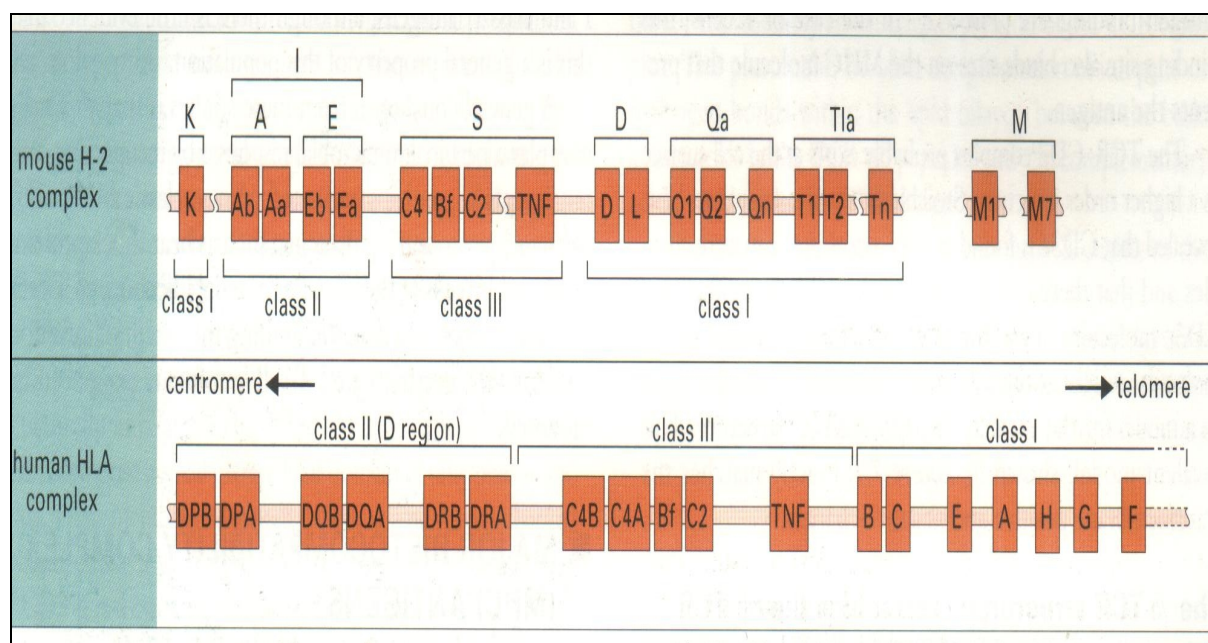
Về sau George và cộng sự đã khám phá ra một nhóm KN ở chuột, mà khi nhóm KN này giống nhau giữa con cho và con nhận thì mảnh ghép có thời gian sống lâu hơn. Nhóm KN này được gọi là KN hòa hợp tổ chức

#### 1.2. Giới thiệu sơ lược về gen

Người ta thấy rằng phụ trách mã hóa các KN hòa hợp tổ chức là một vùng đặc biệt của Genom và được gọi là phức hợp hòa hợp tổ chức chính (Major Histocompatibility Complex = MHC).

Ở chuột nhất nó mang tên là vùng H<sub>2</sub> và nằm trên nhiễm sắc thể 17. Những hệ thống tương đương với phức hợp hòa hợp tổ chức chính ở chuột đã được phát hiện trên tất cả các động vật có vú khác.

Ở người phức hợp hòa hợp tổ chức chính là cụm gen HLA (Human Leucocyte Antigen) nằm trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể số 6 (người ta gọi là HLA vì phát hiện đầu tiên trên bề mặt bạch cầu). Vùng này chiếm khoảng 3.800kb và được chia nhỏ thành lớp I, lớp II và lớp III. Các gen HLA có 3 đặc điểm nổi bật: tính đa dạng, tính đồng trội và tính liên kết chặt chẽ.



Hình 2. Sơ đồ hệ gen HLA

Mặc dù MHC lần đầu tiên được phát hiện nhờ vai trò của nó trong thải ghép, ngày nay người ta biết rằng các protein sản phẩm của đoạn gen này đã tham gia vào nhiều công đoạn trong

nhận diện miễn dịch bao gồm tương tác giữa các tế bào lympho khác nhau cũng như giữa các lympho bào với các tế bào trình diện kháng nguyên.

### 1.3. Phân lớp KN và phân bố trên tế bào của KN hòa hợp tổ chức

Các protein của MHC gồm có ba lớp khác nhau về cả cấu trúc lẫn chức năng:

- Lớp I có
 

HLA- A	tương ứng với H-	2K ở chuột nhắt
HLA- B	tương ứng	H- 2D ở chuột nhắt
HLA- C	tương ứng	H- 2L ở chuột nhắt

Các HLA lớp I có mặt trên tất cả các tế bào có nhân. Chúng được biểu lộ một cách phong phú trên tế bào dòng lympho, ít hơn ở gan, phổi và thận, rất ít ở não, cơ xương. Số lượng phân tử HLA lớp I thay đổi tùy theo tình trạng biệt hoá hay tình trạng hoạt hoá của các tế bào.

- Lớp II có
 

HLA- DR	tương ứng với H-	2I ở chuột
HLA- DP		
HLA- DQ		

Các HLA lớp II có trên tế bào B, một số tế bào T, đại thực bào, tế bào mono, tế bào biểu mô do đó lớp II liên quan đến đáp ứng miễn dịch nhiều nhất.  $IFN\gamma$  và  $TNF\alpha$  làm tăng xuất hiện các phân tử này.

- Lớp III có
 

C2
C4
Bf-

Lớp III là các gen nằm giữa lớp I và lớp II, đó là các gen của bổ thể không liên quan gì đến tính chất hoà hợp tổ chức.

## 2. Cấu trúc của kháng nguyên MHC

KN MHC thường được tìm thấy trên màng tế bào (vì là phân tử tham gia vào tương tác tế bào) chúng là những phân tử glycoprotein cắm vào màng tế bào do đó để nghiên cứu được chúng người ta thường phải tách rời chúng khỏi màng bằng hai cách:

- + Dùng các chất tẩy để giải phóng chúng khỏi màng.
- + Dùng enzym papain để cắt phần MHC nằm thò ra khỏi bề dày của màng.

### 2.1. MHC lớp I

Cấu trúc của MHC lớp I gồm hai chuỗi polypeptide riêng biệt liên kết không đồng hóa trị với nhau. Chuỗi  $\alpha$  gắn với đường có trọng lượng phân tử khoảng 44.000 (44kD: kilo daltons), gồm 345 acid amin và một chuỗi không có đường là  $\beta_2$  microglobulin, có trọng lượng phân tử 12.000 (gen phụ trách đoạn peptide này không nằm trong hệ gen hòa hợp tổ chức chính). Chuỗi  $\alpha$  gồm có 3 lĩnh vực nằm ngoài tế bào  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  và  $\alpha_3$ ; có một phần xuyên màng khoảng 26 a.a và một phần bên trong nguyên sinh chất.

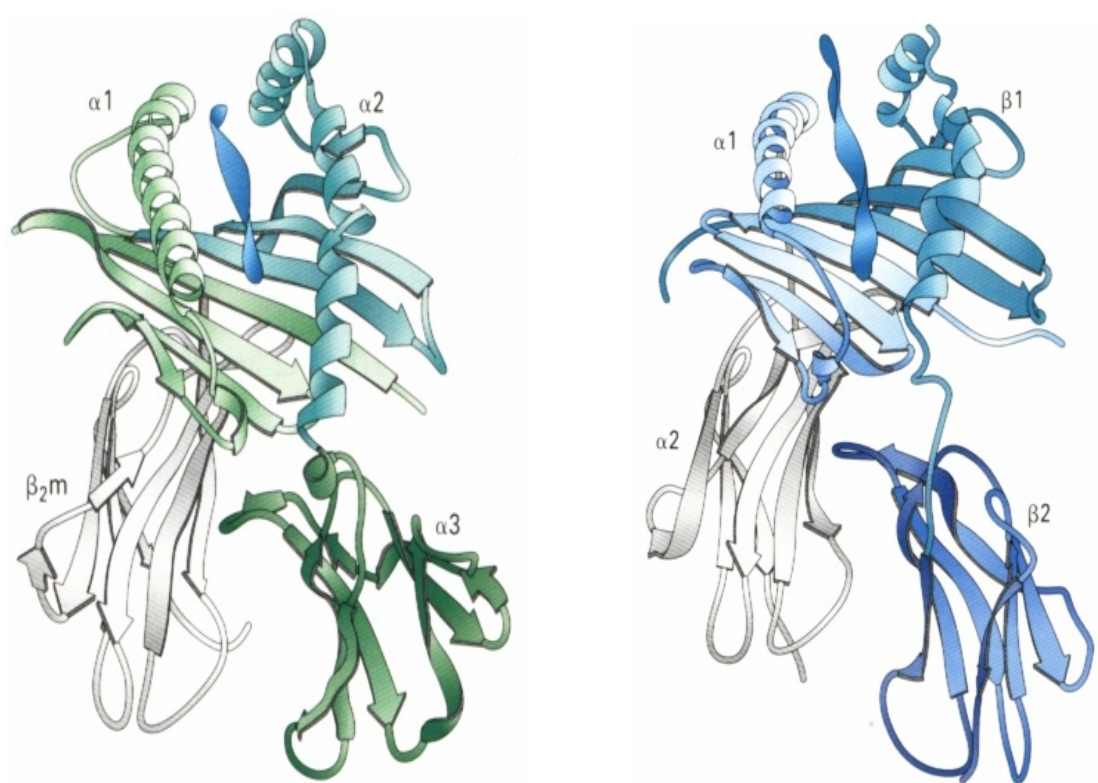
$\beta_2$  Microglobulin có trọng lượng phân tử 11,5kD, với 99a.a. Nó được mã bởi một gen ngoài hệ thống HLA, không tham gia vào bề mặt KN của phân tử HLA nhưng nó cần cho quá trình thể hiện của lớp I. Nếu thiếu bẩm sinh  $\beta_2$  microglobulin thì quyết định kháng nguyên của lớp I không thể hiện được.

### 2.2. MHC lớp II

Cấu trúc của MHC lớp II gồm hai chuỗi polypeptide khác nhau  $\alpha$  và  $\beta$  liên kết với nhau bởi lực nối không đồng hóa trị. Cả hai chuỗi đều cắm vào màng tế bào và đều mang các đơn vị đường.

Chuỗi  $\beta$  có trọng lượng phân tử khoảng 30kD, có 2 lĩnh vực ngoài tế bào  $\beta 1$  và  $\beta 2$ . Chuỗi  $\alpha$  có trọng lượng phân tử khoảng 32kD, cũng có 2 lĩnh vực ngoài tế bào  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ; một phần xuyên màng và một phần nằm bên trong nguyên sinh chất.

Khi khảo sát riêng từng chuỗi peptide  $\alpha$  và  $\beta$  người ta thấy rằng đa số các biến thể chỉ xảy ra ở chuỗi  $\beta$ .



Hình 3. MHC lớp I

MHC lớp II

### 3. Chức năng của kháng nguyên MHC

Các tế bào T nhận diện được KN là nhờ có mối liên quan với các phân tử MHC trên bề mặt các tế bào khác hay nói cách khác việc trình diện KN cho tế bào T phụ thuộc chặt chẽ vào MHC.

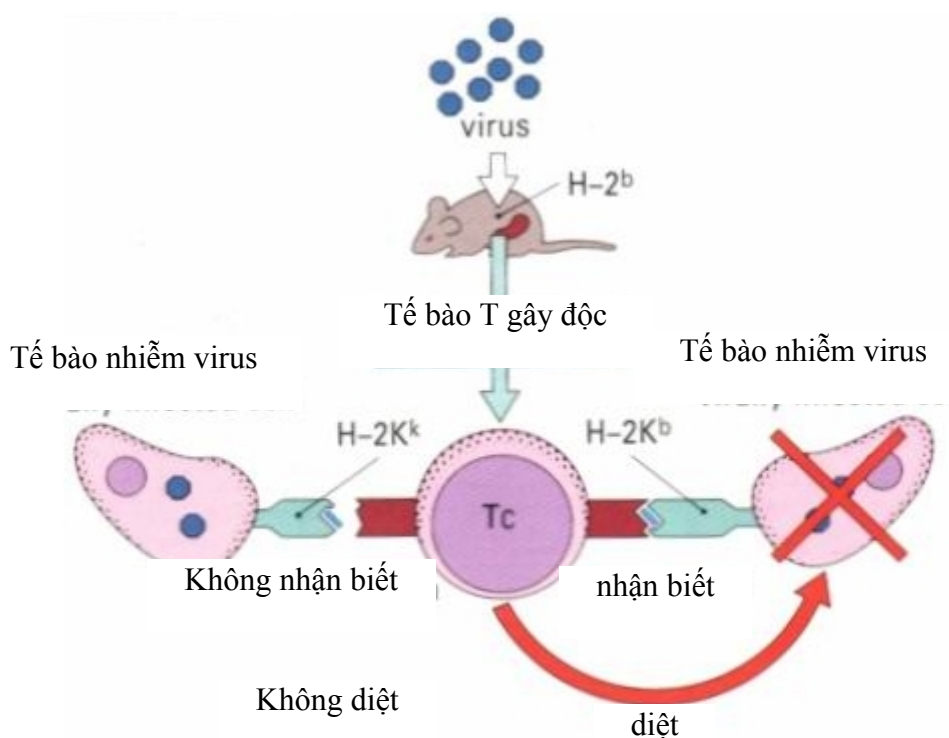
#### 3.1. Chức năng của MHC lớp I

Các phân tử MHC lớp I trình diện KN trên bề mặt tế bào đích cho tế bào T CD8 trong các phản ứng miễn dịch.

Các protein lạ (tế bào ung thư, virus nhiễm vào trong tế bào...) bị thoái hoá trong nguyên sinh chất của tế bào dưới tác động của các enzym tiêu đạm (proteasom), tạo thành những đoạn

peptid khoảng 9 a.a. Chúng sẽ được chuyển đến mạng lưới nội nguyên sinh để kết hợp với lĩnh vực  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  của MHC lớp I và cùng với phân tử này trình diện trên bề mặt của các tế bào nhiễm.

Các thụ thể của tế bào T (TCR) trên T CD8 sẽ nhận diện phức hợp KN- MHC lớp I. Quá trình nhận diện này tạo ra tín hiệu đầu tiên để hoạt hoá các tế bào. Ngoài ra phân tử CD8 và các cặp phân tử bám dính khác trên hai tế bào này sẽ hoàn tất mỗi tương tác và kết quả là tế bào T CD8 sẽ được hoạt hoá, tiết ra chất Perforin gây ly giải tế bào nhiễm.



**Hình 4. Sự giới hạn MHC của tế bào Tc (T CD8)**

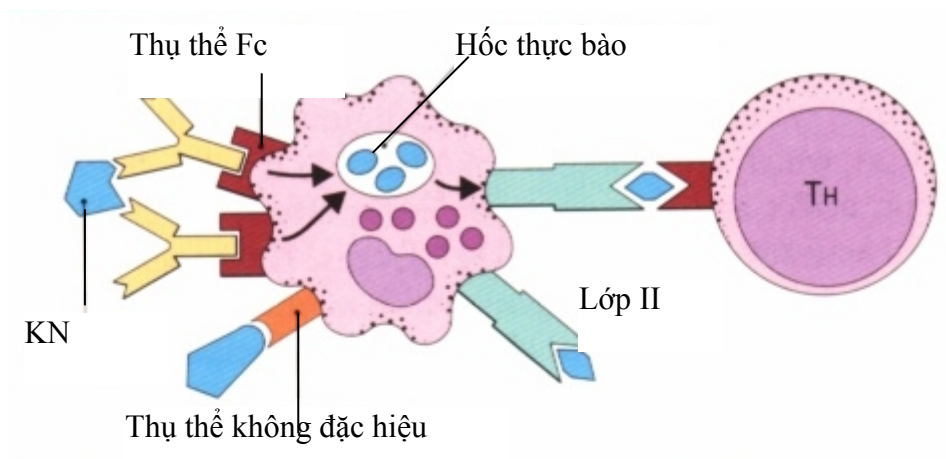
### 3.2. Chức năng của MHC lớp II

Các phân tử MHC lớp II trình diện KN trên bề mặt tế bào trình diện kháng nguyên (APC = Antigen Presentating Cell ) cho tế bào lympho hỗ trợ T CD4.

Vi khuẩn, protein ngoại lai... được các tế bào mono/đại thực bào, tế bào lympho B, tế bào tua thu tóm và xử lý thành các peptid kháng nguyên có cỡ khổ 9- 24a.a. Tiếp đó những peptid kháng nguyên này liên kết với phân tử MHC lớp II và toàn bộ phức hợp được biểu lộ trên bề mặt các tế bào trình diện kháng nguyên.

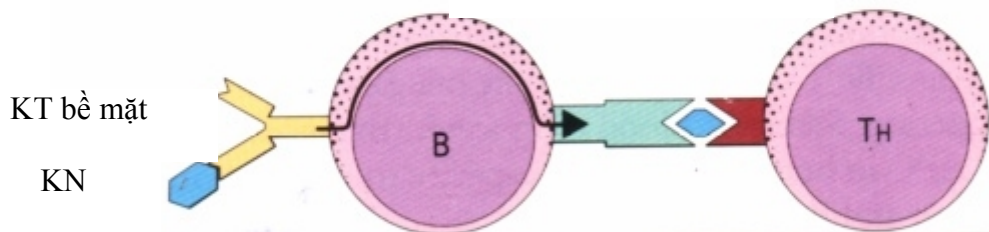
Tế bào lympho T hỗ trợ ( T CD4) sẽ nhận diện kháng nguyên thông qua thụ thể của tế bào B (TCR: T Cell Receptor). Quá trình nhận diện này tạo ra tín hiệu đầu tiên để hoạt hoá các tế bào. Ngoài ra phân tử CD4 và các cặp phân tử bám dính trên cả hai tế bào (CD2-LAF3 và LAF1-ICAM1) sẽ hoàn tất mỗi tương tác. Cuối cùng tế bào T CD4 hoạt hoá, sản xuất các cytokin để tự kích hoạt và kích hoạt các tế bào hiệu ứng miễn dịch khác thực hiện chức năng tiêu diệt kháng nguyên của mình.

TẾ BÀO MONO/ĐẠI THỰC



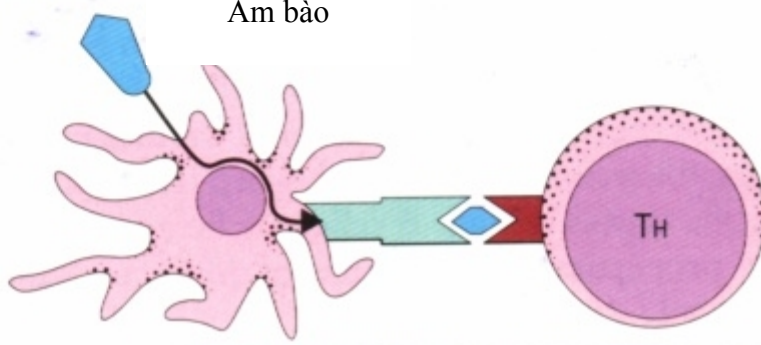
TẾ BÀO B

Tiếp nhận KN đặc hiệu

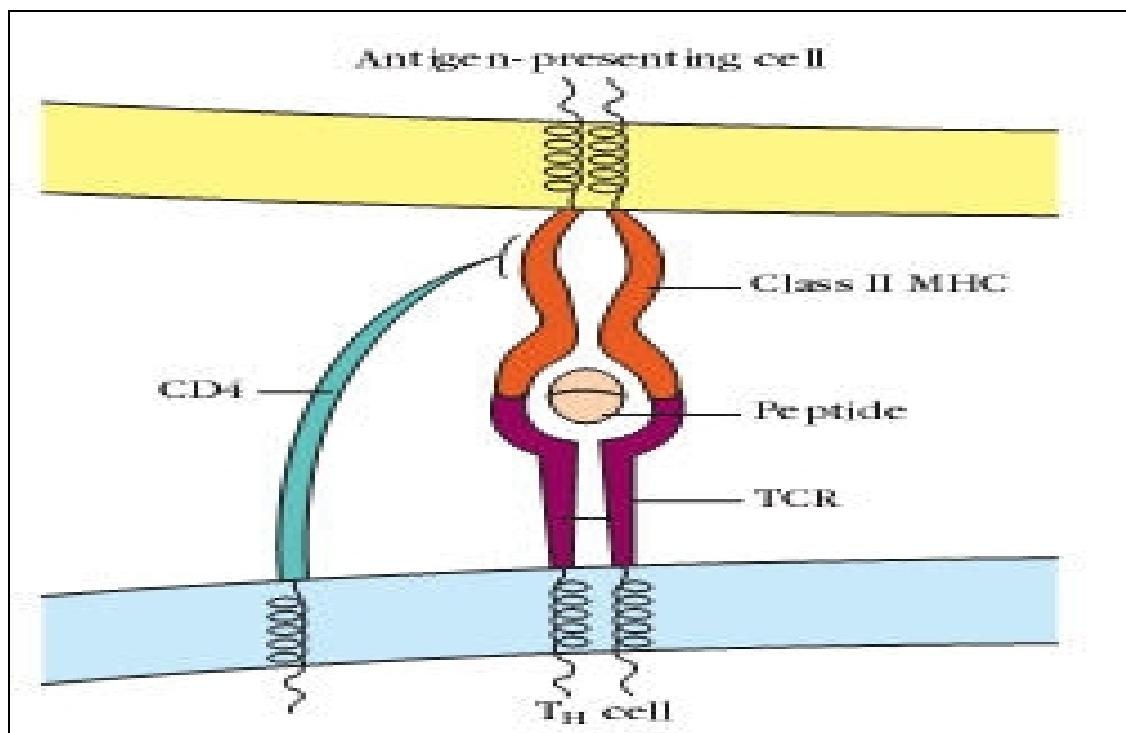


TẾ BÀO TUA

Âm bào



Hình 5. MHC II trình diện peptid kháng nguyên trên APC cho T CD4



**Hình 6. Tế bào T CD4 nhận diện peptid kháng nguyên thông qua TCR**

Như vậy, KN MHC với hai lớp chính: lớp I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) và lớp II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) có chức năng trình diện kháng nguyên, tạo mối tương tác giữa các tế bào đã quán xuyên toàn bộ hệ miễn dịch. Nếu thiếu một vài gen của hệ MHC sẽ làm giảm khả năng chống đỡ của cơ thể và bệnh nhân sẽ chết vì suy giảm miễn dịch. Một số nghiên cứu cho thấy rằng: có mối liên quan giữa HLA với một vài bệnh tự miễn. Ví dụ: bệnh viêm đốt sống xơ cứng với HLA-B27; bệnh đái đường phụ thuộc insulin với HLA-DR<sub>3</sub>, HLA-DR<sub>4</sub>. Đó chính là đặc điểm di truyền của phức hợp hoà hợp tổ chức chính.

#### Tài liệu tham khảo

1. Vũ Triệu An. 2001. Miễn dịch học. NXB Y học, Hà Nội.
2. Phan Thị Phi Phi. 2003. Trình diện kháng nguyên-các phân tử MHC. Trong: Miễn dịch học (Nguyễn Ngọc Lan, Văn Đình Hoa). Trang 126-139. NXB Y học, Hà Nội.
3. Phạm Hoàng Phiệt. 2004. Miễn dịch-Sinh Lý Bệnh. NXB Y học, chi nhánh thành phố Hồ Chí Minh.
4. Jean- Francois Bach. 1999. Immunologie. Medecine-Sciences, Flammarion, 3<sup>e</sup> edition.
5. Kuby. 2003. Kuby Immunology.pdf.
6. Ivan Roitt. 2003. Immunology, 6<sup>e</sup> edition.
7. Jean- Pierre Revillard. 1998. Immunologie. De Boeck Universite, 3<sup>e</sup> edition.

## CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

### 1. Phân tử HLA lớp I và lớp II có chức năng:

- A. Vận chuyển peptid kháng nguyên đến tế bào trình diện kháng nguyên.
- B. Thải loại các kháng nguyên đã được xử lý thông qua việc vận chuyển kháng nguyên lên trên màng tế bào.
- C. Trình diện mảnh peptid kháng nguyên cho tế bào lympho B.
- D. Trình diện mảnh peptid kháng nguyên cho tế bào lympho T.
- E. Xử lý kháng nguyên trong các tế bào đích.

### 2. Loại tế bào lympho T nào dưới đây sẽ nhận diện mảnh peptid kháng nguyên được trình diện trong khuôn khổ phân tử HLA lớp II:

- A. CD5
- B. CD4
- C. CD8
- D. CD28
- E. CD3

### 3. Loại tế bào lympho T nào dưới đây sẽ nhận diện mảnh peptid kháng nguyên được trình diện trong khuôn khổ phân tử HLA lớp I:

- A. CD5
- B. CD4
- C. CD8
- D. CD28
- E. CD3

### 4. Phân tử HLA lớp I:

- A. Được mã hoá bởi các gen của locus HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR.
- B. Là một phân tử nhị phân có cấu trúc gồm 2 chuỗi polypeptid  $\alpha$  và  $\beta$  liên kết đồng hoá trị với nhau.
- C. Trình diện những mảnh peptid kháng nguyên có nguồn gốc ngoại sinh.
- D. Trình diện peptid kháng nguyên cho tế bào T CD8
- E. Chỉ hiện diện trên những tế bào có thẩm quyền miễn dịch

### 5. Phân tử HLA lớp II:

- A. Được mã hoá bởi các gen của locus HLA-A, HLA-B, HLA-C.
- B. Là một phân tử nhị phân có cấu trúc gồm 2 chuỗi polypeptid  $\alpha$  và  $\beta$  liên kết đồng hoá trị với nhau.
- C. Trình diện những mảnh peptid kháng nguyên có nguồn gốc ngoại sinh.
- D. Trình diện peptid kháng nguyên cho tế bào T CD8
- E. Chỉ hiện diện trên những tế bào có thẩm quyền miễn dịch

### 6. Yếu tố nào dưới đây có liên quan đến con đường xử lý kháng nguyên được trình diện trong khuôn khổ nhóm phức hợp hoà hợp tổ chức lớp I:

- A. Proteasom
- B. Lysosome
- C. Peptid vận chuyển (TAP)
- D.  $\beta 2$  microglobulin .
- E. Chuỗi hằng định

### 7. Câu nào dưới đây là đúng với phân tử MHC lớp II:

- A. Cấu trúc của chúng gồm một chuỗi  $\alpha$  và  $\beta 2$  microglobulin.
- B. Chúng được tìm thấy trên tất cả các tế bào có nhân của cơ thể.
- C. Chúng liên quan với trình diện kháng nguyên cho tế bào lympho Tc.

- D. Chúng bao gồm các phân tử DP, DQ, DR.
- E. Cụm gen mã hoá chúng nằm trên nhiễm sắc thể X.

**8. Câu nào dưới đây là đúng với phân tử MHC lớp I:**

- A. Chúng chỉ hiện diện trên các tế bào có thẩm quyền miễn dịch
- B. Chúng liên quan với việc trình diện cho tế bào lympho Th.
- C. Cấu trúc của chúng gồm 1 chuỗi  $\alpha$  hai lĩnh vực và 1 chuỗi  $\beta$  hai lĩnh vực
- D. Chúng được mã hoá bởi các gen DP, DQ, DR trên nhiễm sắc thể số 6.
- E. Chúng được mã hoá bởi các gen A,B,C trên nhiễm sắc thể số 6.

**9. Khi kháng nguyên được xử lý qua con đường trình diện kháng nguyên ngoại sinh thì chúng phối hợp với thành phần nào dưới đây:**

- A. Thụ thể Fc.
- B. Chuỗi nặng của IgG.
- C. Phân tử MHC lớp I.
- D. Phân tử MHC lớp II.
- E. Thụ thể của tế bào T (TCR)

**10. Chất nào sau đây do tế bào T CD8 tiết ra để ly giải tế bào đích sau khi nhận diện peptid kháng nguyên được trình diện trên tế bào này cùng với MHC lớp I**

- A. Lipase
- B. Protease
- C. Proteasome
- D. Lysosome
- E. Perforin

**11. Thành phần nào dưới đây là vị trí gắn với kháng thể của kháng nguyên:**

- A. Epitop
- B. Isotop
- C. Hapten
- D. Paratop
- E. Kháng nguyên

**12. Kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức: (1) có bản chất là polysaccharide., (2) tạo ra đáp ứng tiên phát và thứ phát, (3) đáp ứng miễn dịch xảy ra khi có sự tham gia của ba loại tế bào: APC, lympho T và lympho B.**

- A. (1)
- B. (1) ,(2)
- C. (1), (3)
- D. (2) , (3)
- E. (1) , (2) & (3).

**13. Kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức: (1) có bản chất là polysaccharide, (2) tạo ra đáp ứng tiên phát và thứ phát, (3) đáp ứng miễn dịch xảy ra chỉ cần sự tham gia của lympho B.**

- A. (1)
- B. (1) ,(2)
- C. (1) , (3)
- D. (2) , (3)
- E. (1) , (2) & (3).

**14. Phản ứng chéo giữa 2 kháng nguyên xảy ra khi:**

- A. Chúng có cùng khả năng hoạt hoá tế bào lympho T
- B. Chúng cùng đ ược trình diện bởi bạch cầu đơn nhân
- C. Chúng bị bắt giữ đồng thời bởi bạch cầu đơn nhân.
- D. Chúng có bản chất protein như nhau
- E. Chúng chia sẻ với nhau một số epitop đặc hiệu.

