



ГЕНЕТИКА ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

Лекция 4

MHC (Major Histocompatibility Complex) – главный комплекс гистосовместимости – система генов, кодирующих антигены, определяющих функционирование иммунной системы

HLA (Human Leucocyte Antigen) – главный комплекс гистосовместимости человека

H-2 – главный комплекс гистосовместимости мыши



ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

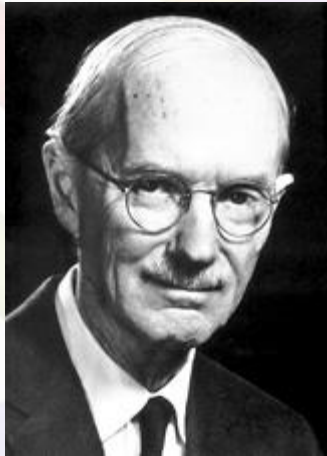
ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4

Открытие МНС. Нобелевская премия 1980 г.



Жан Доссе

Открыл первый антиген
гистосовместимости
человека (HLA)



Джордж Снелл

Открыл антигены
гистосовместимости у
мыши (комплекс H-2)



Барух Бенацераф

Открыл гены иммунного
ответа (Ir-гены)



ФУНКЦИИ МНС

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4

Биологическая роль МНС

Распознавание «свой – чужой»

– реакция отторжения трансплантата, РТПХ (реакция трансплантат против хозяина)

Регуляция взаимодействий клеток иммунной системы – рестрикция вовлечения в иммунный ответ лимфоцитов, через презентацию АГ

Регуляция силы иммунного ответа на антиген – гены иммунного ответа (Ir) – *от англ. immune response*



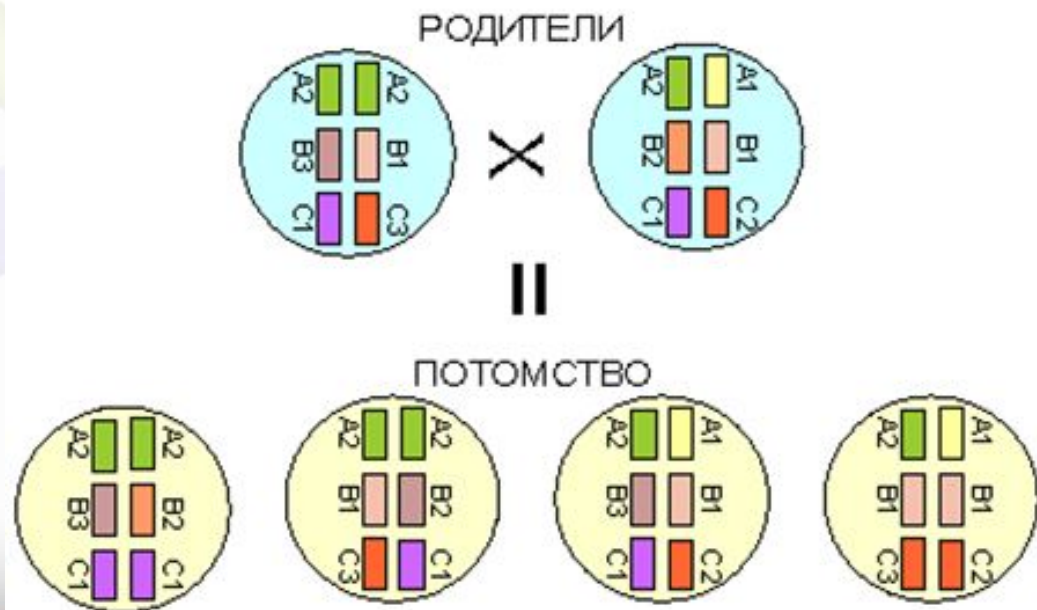
ХАРАКТЕРИСТИКИ МНС

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4

Характеристики комплекса

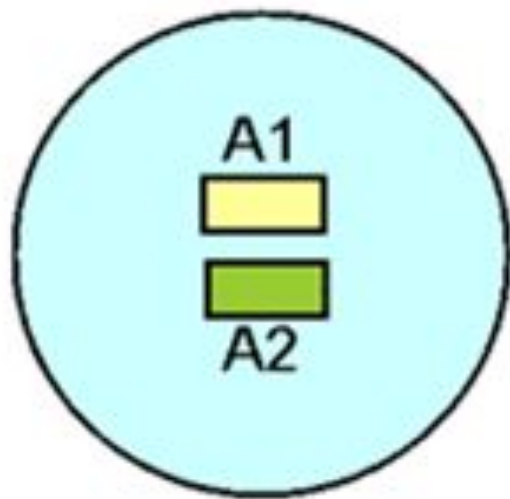
Гены комплекса МНС (в отличие от генов TCR и Ig) не подвергаются рекомбинации.

Механизм их приспособления к вариабельности (неограниченному множеству потенциальных АГ) заключается в их генетическом полиморфизме, полигенности и кодоминантном типе наследования



Характеристики комплекса: ПОЛИМОРФИЗМ

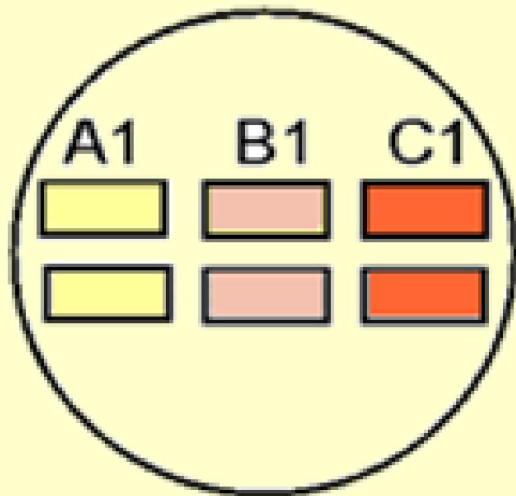
Полиморфизм



существование большого количества различных специфичностей HLA-генов в пределах каждого локуса. Гены отличаются между собой по нуклеотидным последовательностям, входящим в вариабельный участок ДНК

Характеристики комплекса: ПОЛИГЕННОСТЬ

Полигения



**наличие нескольких неаллельных
близкосцепленных генов, белковые
продукты которых сходны в
структурном отношении и выполняют
идентичные функции**

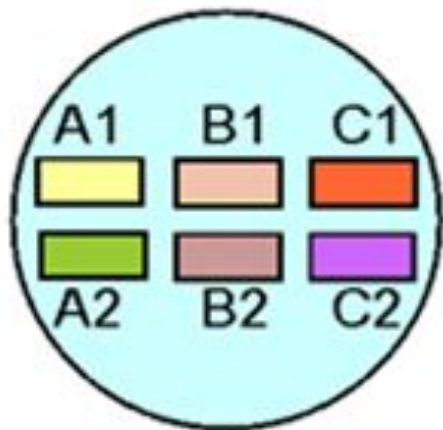
Характеристики комплекса: ПОЛИГЕННОСТЬ и ПОЛИМОРФИЗМ

Система HLA, включает гены

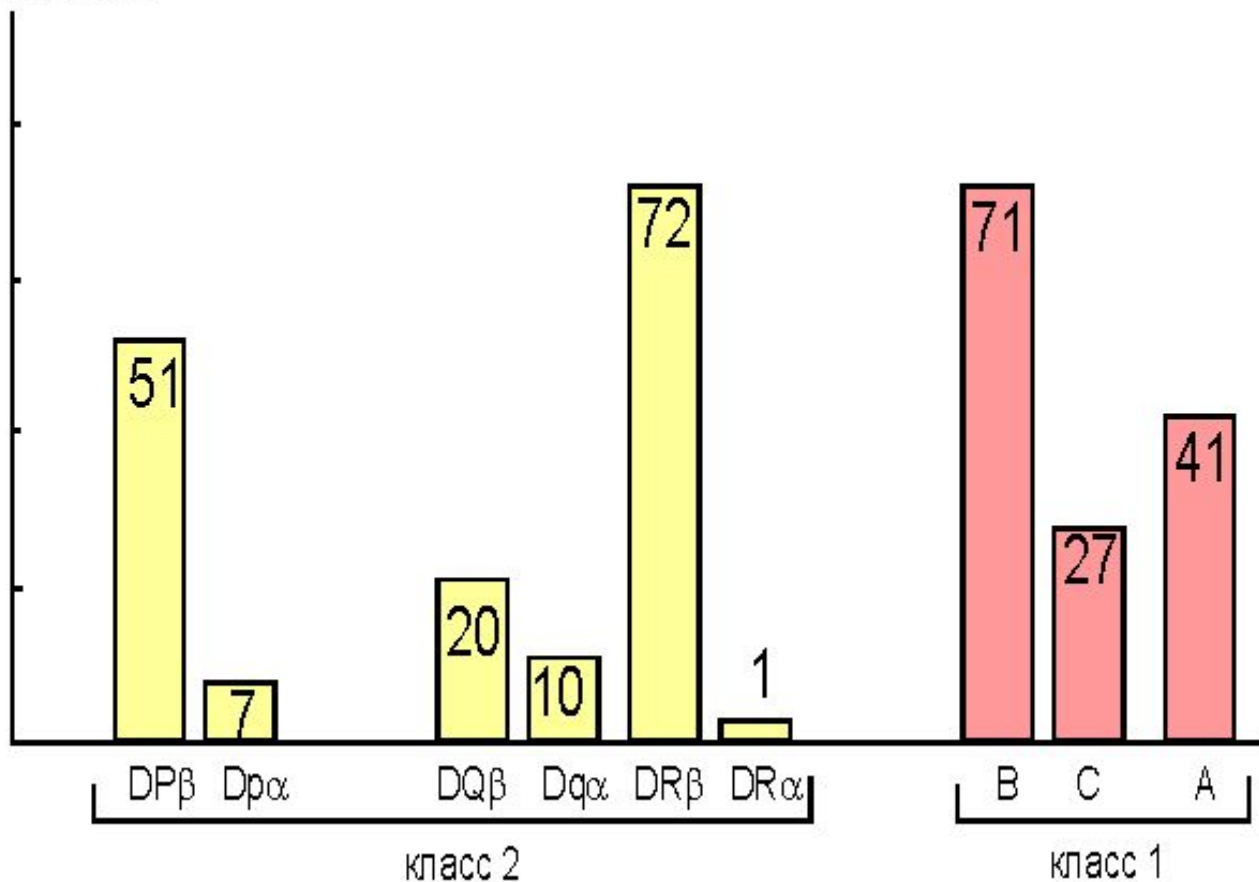
1 класса: A, B, C

2 класса: DR, DP, DG

Полиморфизм
и полигения



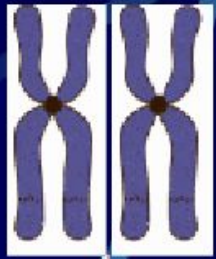
Число аллелей



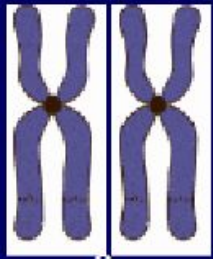


ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА МНС

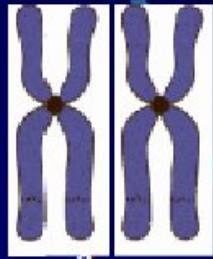
ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4



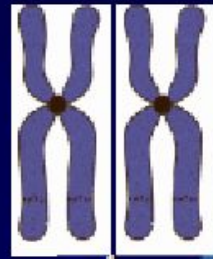
1



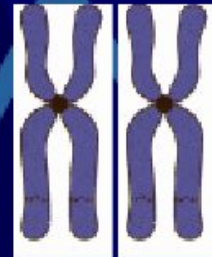
2



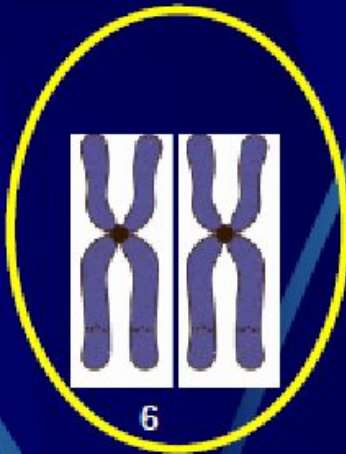
3



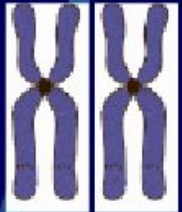
4



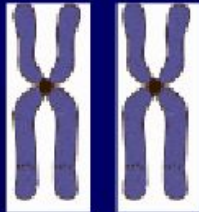
5



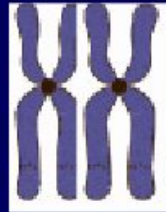
6



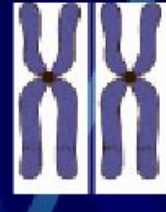
7



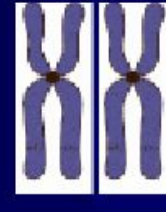
8



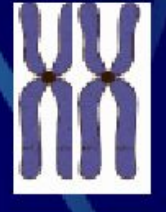
9



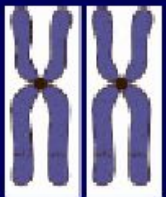
10



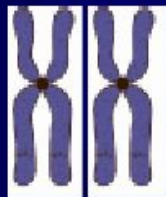
11



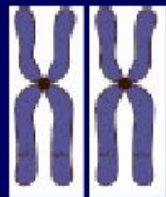
12



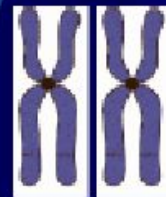
13



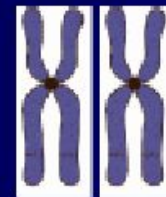
14



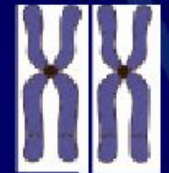
15



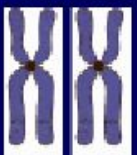
16



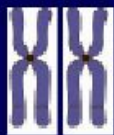
17



18



19



20



21



22

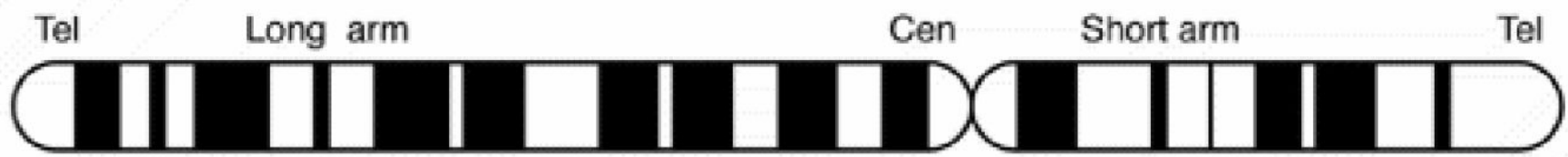


Y

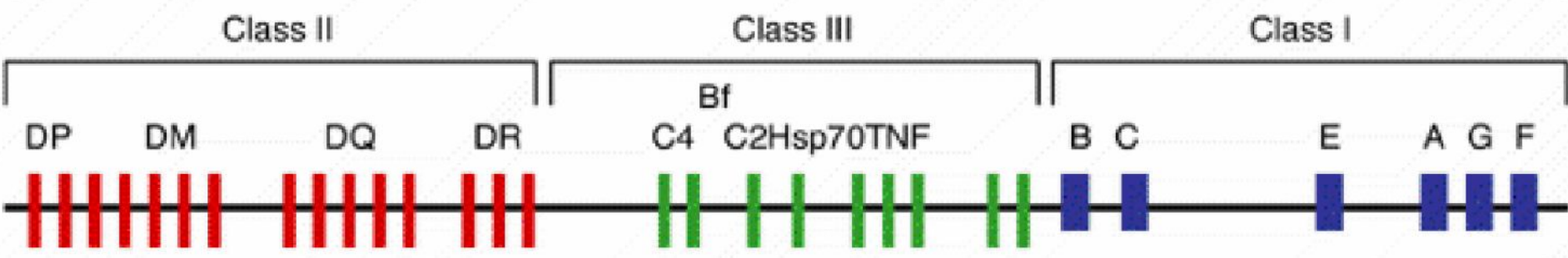


X

Chromosome 6



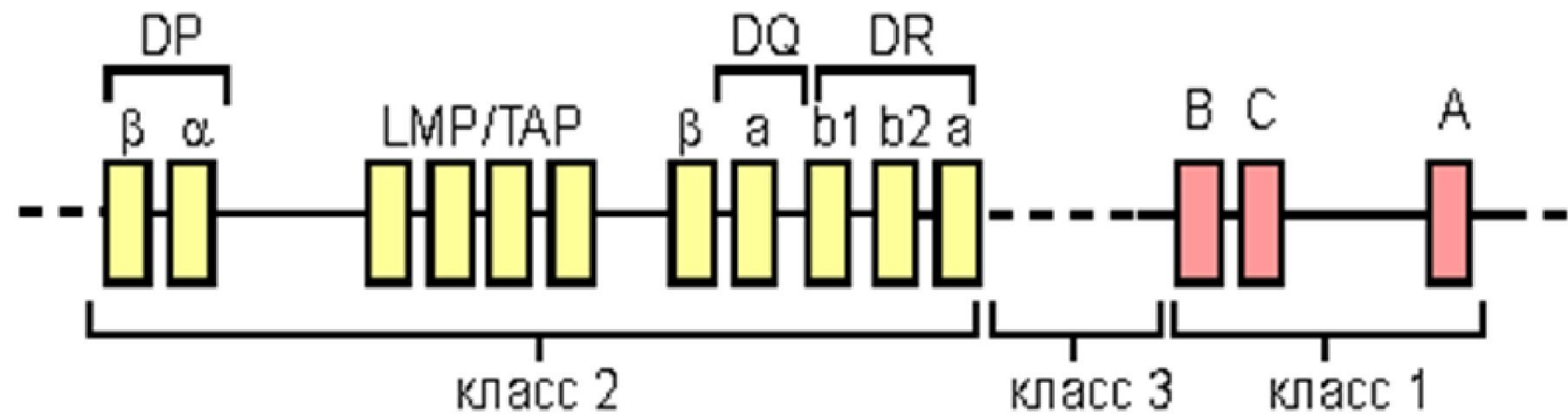
HLA region
6p21.1-21.3



ГЕНЫ МНС

Номер хромосомы
человек

6p 21.1-21.3



Гены MHC делятся на три группы.
 Каждая группа включает гены, контролирующие синтез полипептидов одного из трех классов MHC

Three regions : HLA-I

HLA-II

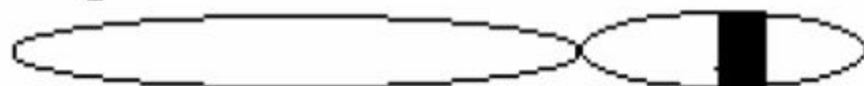
HLA-III

Antigens are expressed on cells

Antigens are proteins in serum and other body fluids (e.g. C4, C2, factor B, TNF). Antigens of class III gene products have no role in graft rejection.

хромосома 6

HLA



Регионы носят название:
класс 1, класс 2, класс 3

класс II

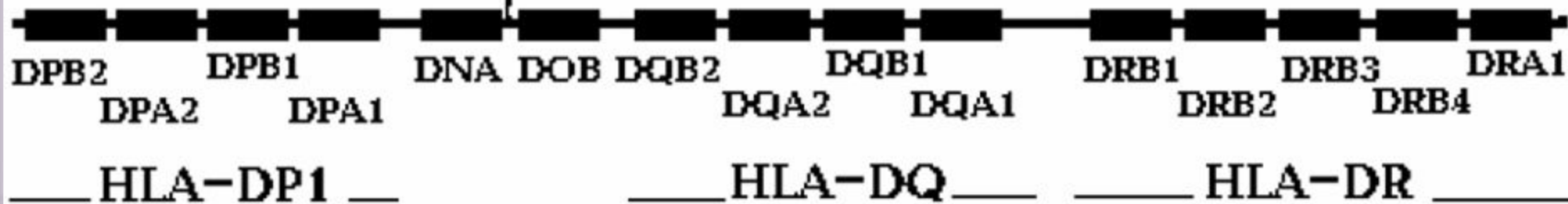
класс III

класс I

DP DQ DR 21-OH C4 B C2 TNF B C A

В названии каждого
HLA-гена присутствует
буквенное обозначение
гена (локуса)

RING3 RING4





НАСЛЕДОВАНИЕ МНС

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4

Экспрессия на мембране клетки

HLA-A

HLA-B

HLA-C

HLA-DP

HLA-DQ

HLA-DR

HLA-A

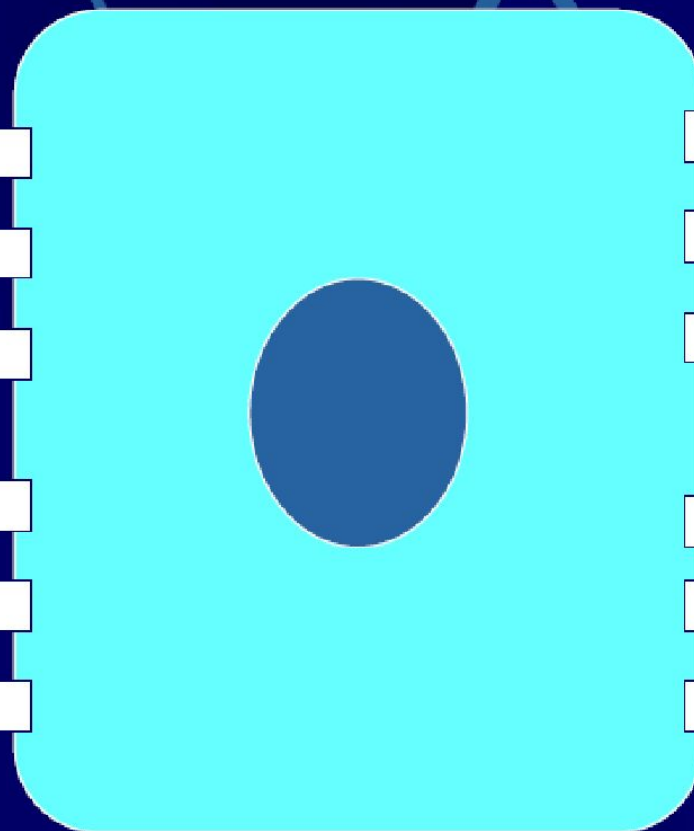
HLA-B

HLA-C

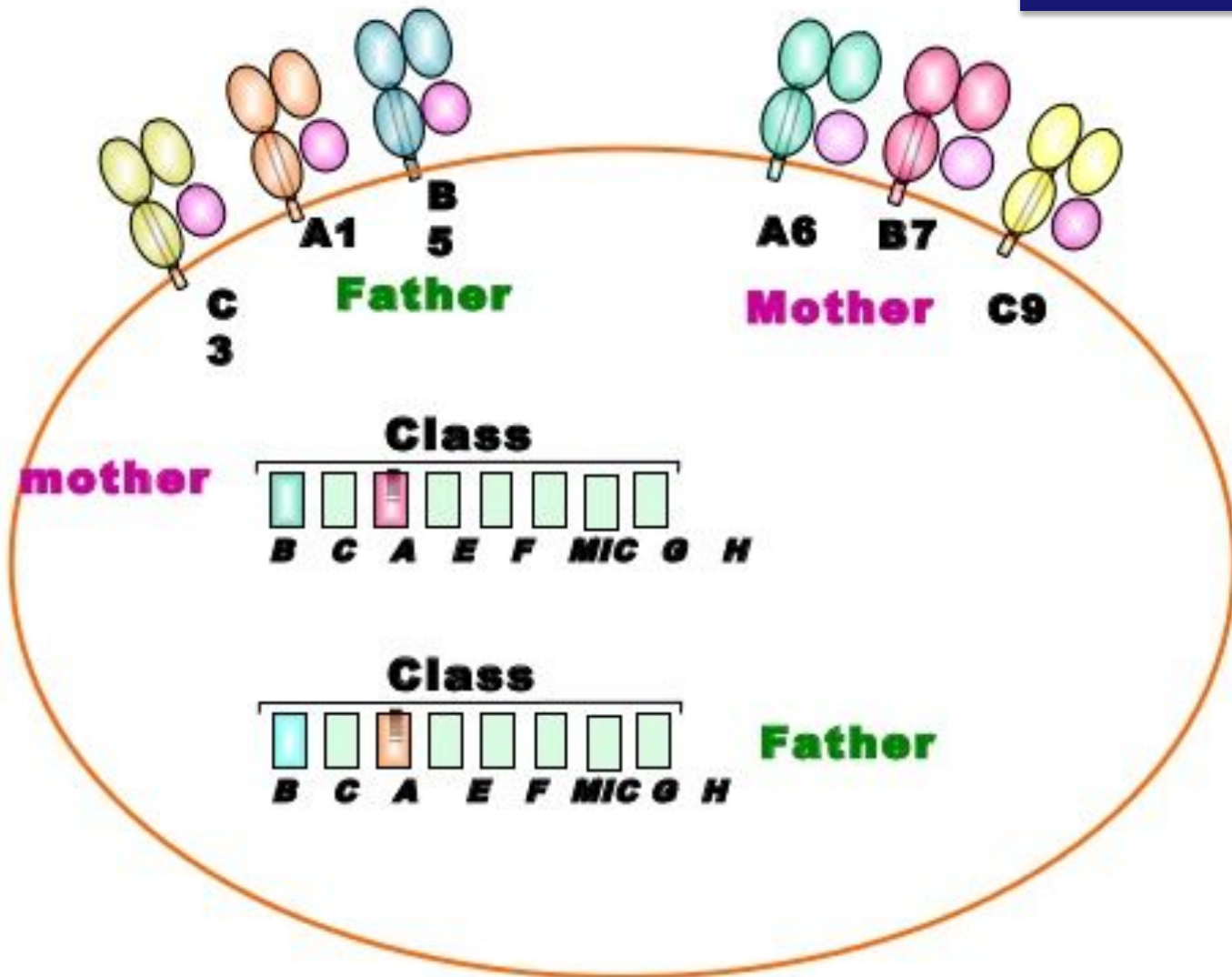
HLA-DP

HLA-DQ

HLA-DR



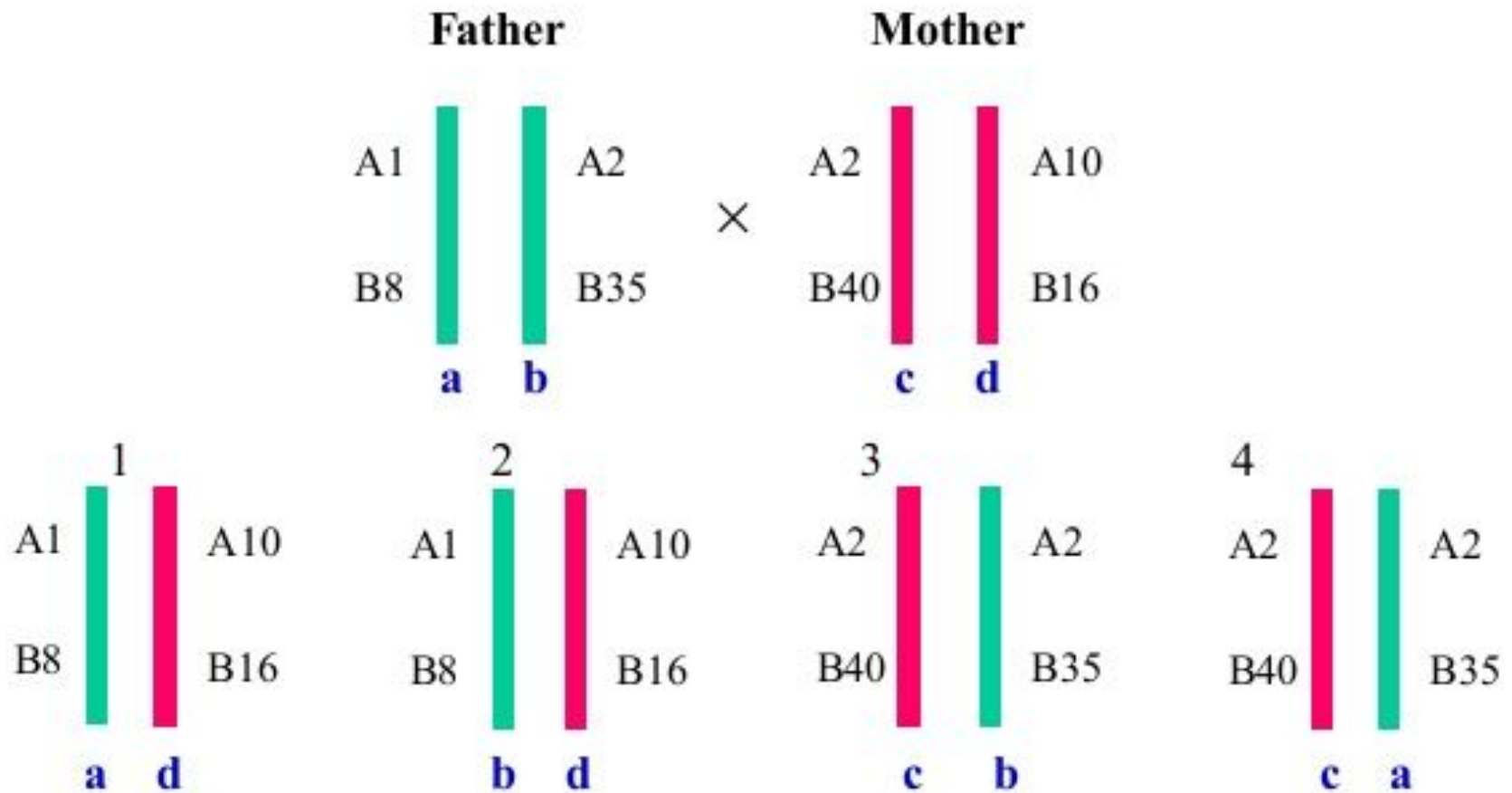
Гены МНС кодоминантны, т.е. одновременно экспрессируются гены материнской и отцовской хромосом. Генов МНС-I по 3 (А, В, С) в каждой из гомологичных хромосом, генов МНС-II - также по 3 (DP, DQ, DR); следовательно, если у матери и отца нет одинаковых аллелей, то каждый человек имеет как минимум 12 различных основных аллелей каждого гена МНС классов I и II, вместе взятых.



MHC class I Genotype A1, A6, B5, B7,C3,C9

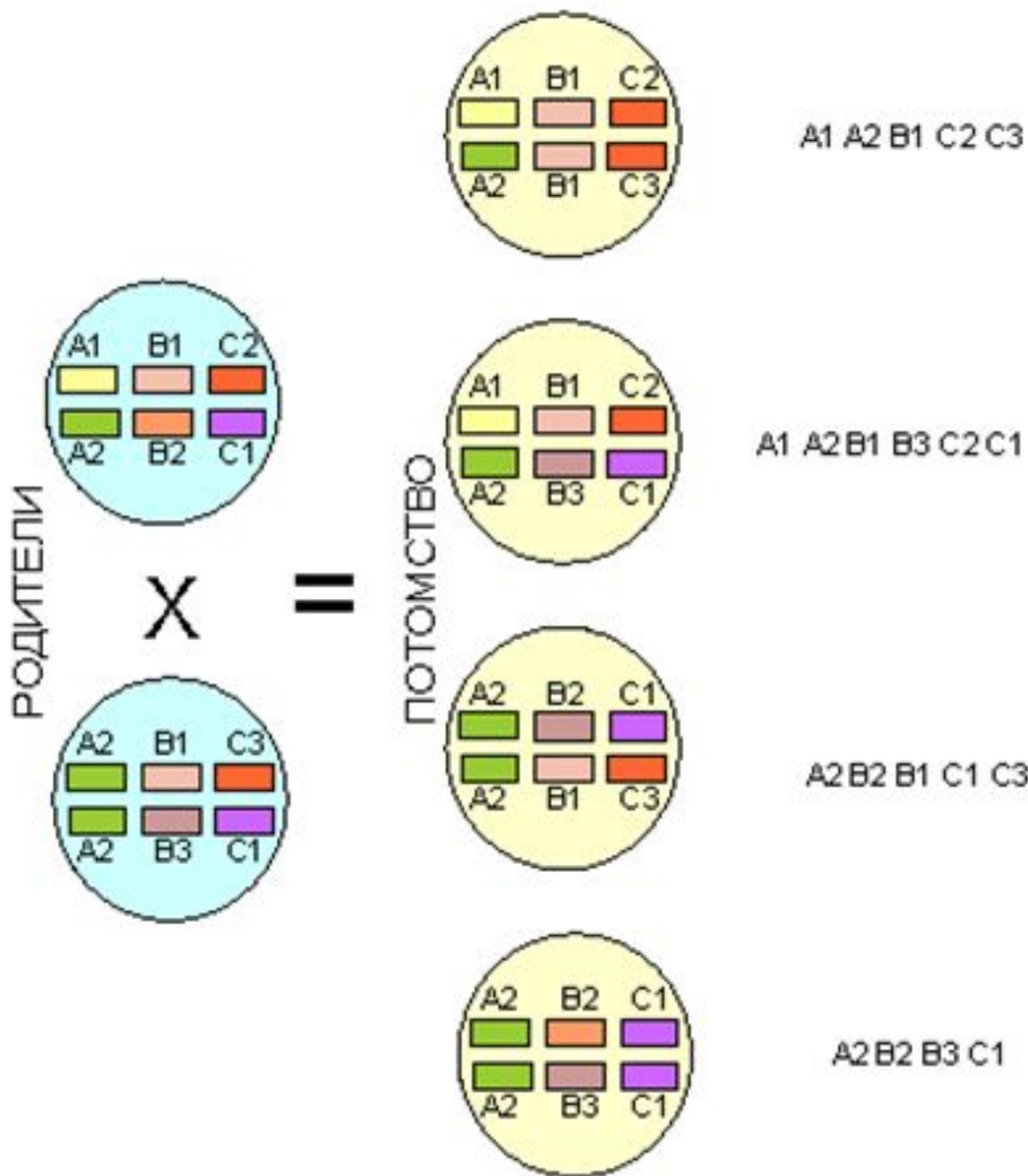
(2) Haplotype

A gene combination which results from closely linked gene loci in a chromosome.



Кодоминантное наследование

Фенотип



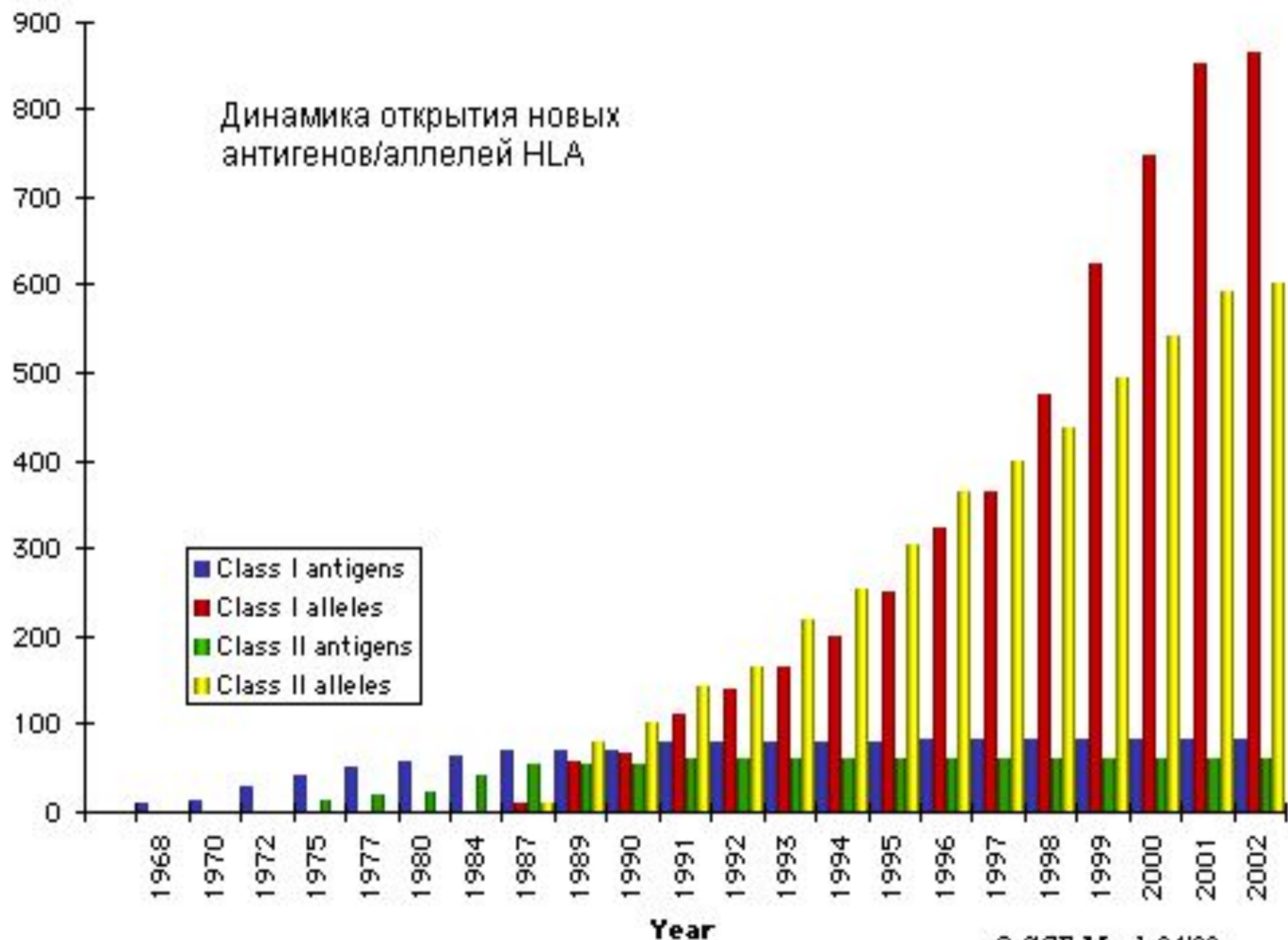
Известно около 2000 аллельных генов.

Аллели HLA I класса – более 900

Аллели HLA II класса – более 600

Динамика открытия новых антигенов/аллелей HLA

Number of antigens/alleles



A stylized DNA double helix is shown in the background, with various colored segments (purple, green, blue, orange, pink) representing the base pairs and sugar-phosphate backbone. The helix is partially obscured by a dark blue rectangular box containing text.

Продукты генов МНС играют центральную роль в распознавании «свой-чужой» при иммунном реагировании



СТРОЕНИЕ классических МНС

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4

Классификация генов и их продуктов

Класс I

ЛОКУСЫ

A, B, C

Класс II

ЛОКУСЫ

DP, DQ, DR

HLA-A1; HLA-A2; HLA-A3; ... HLA-A28

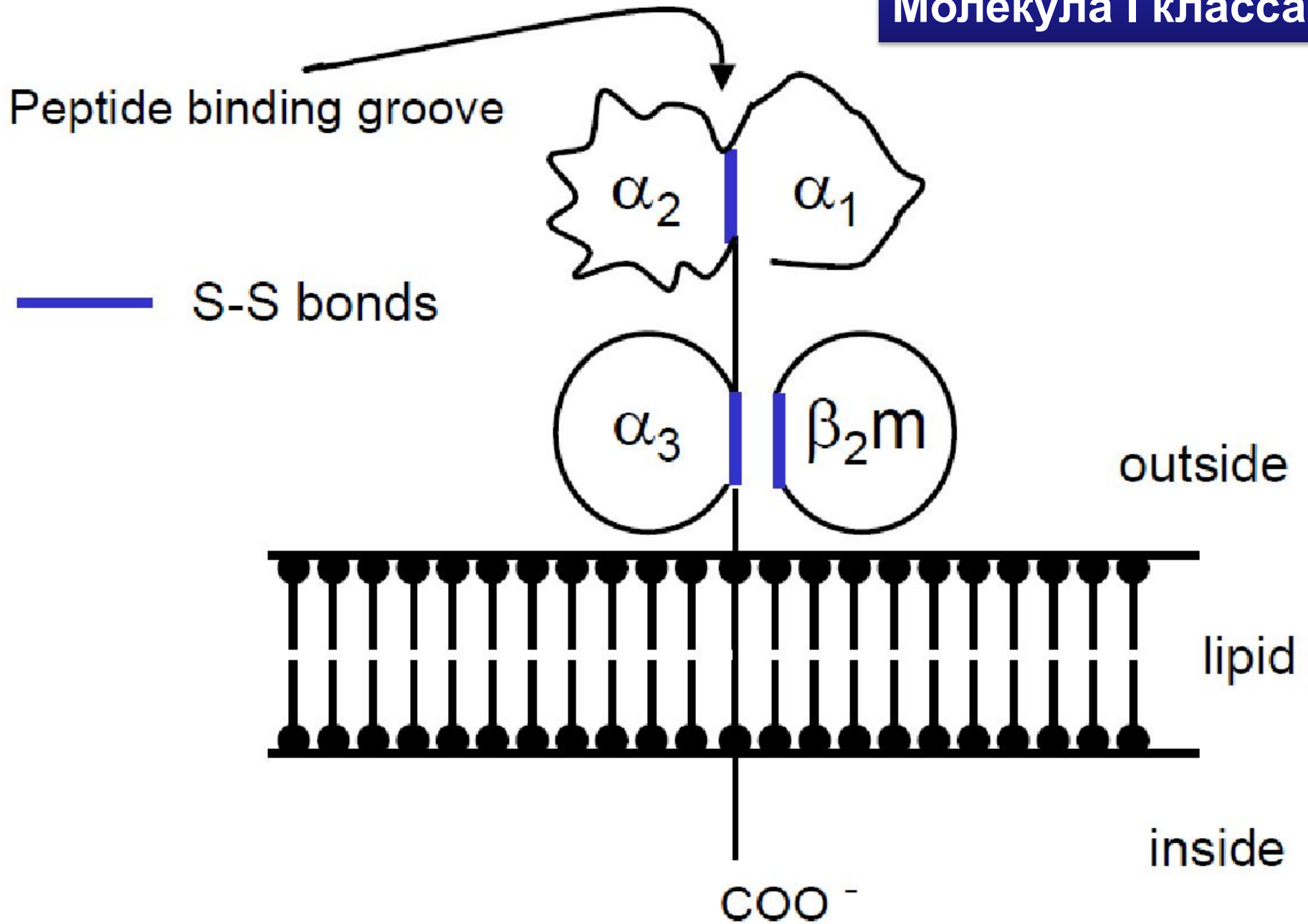
HLA-B1; HLA-B2; HLA-B3; HLA-B61

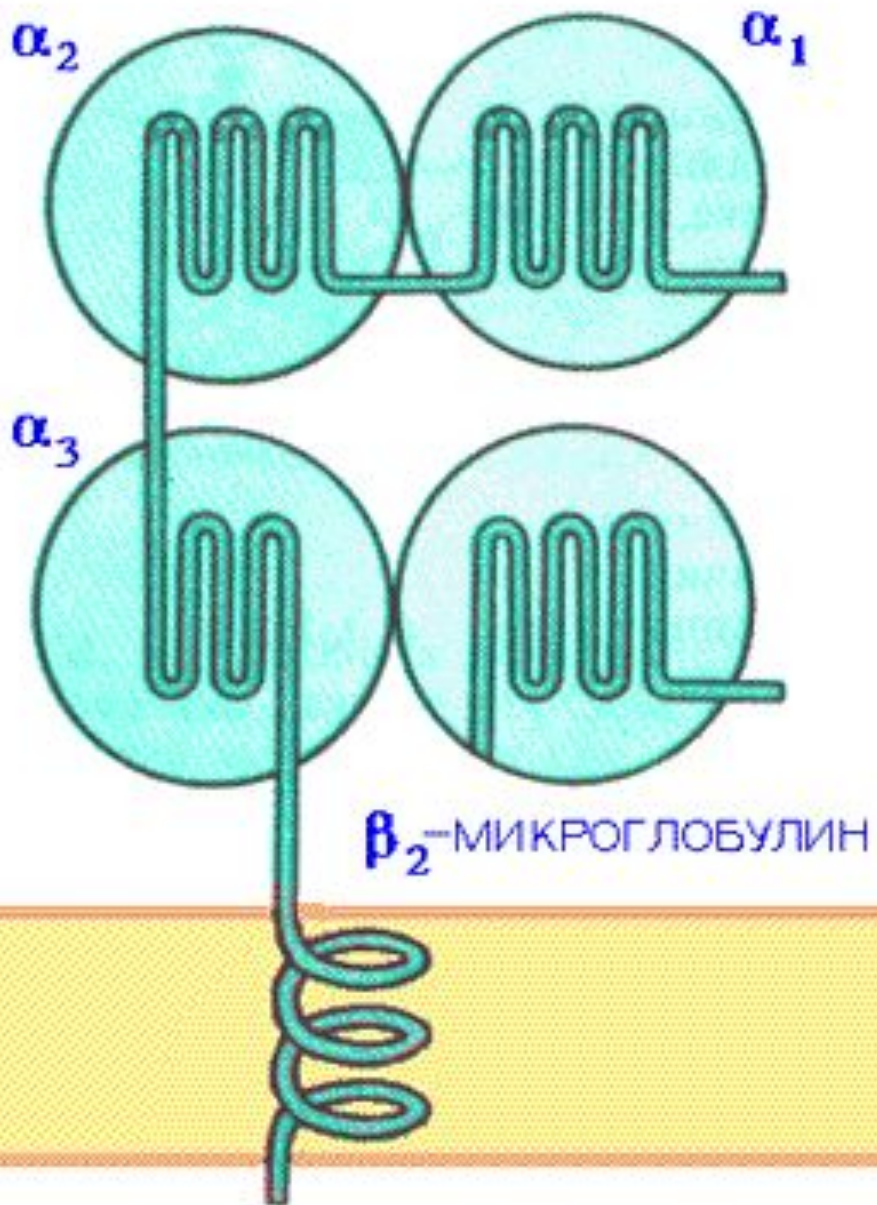


МНС I класса

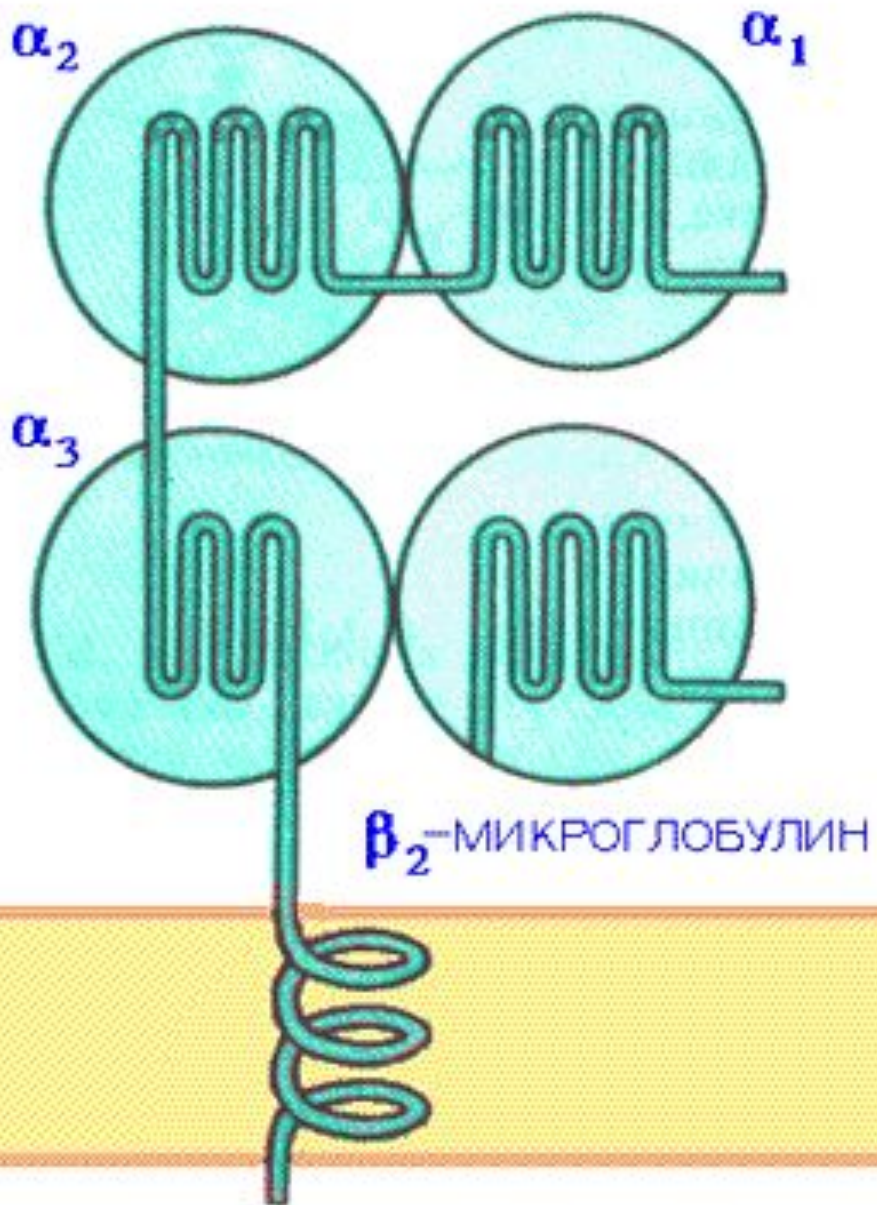
ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4

Молекула I класса

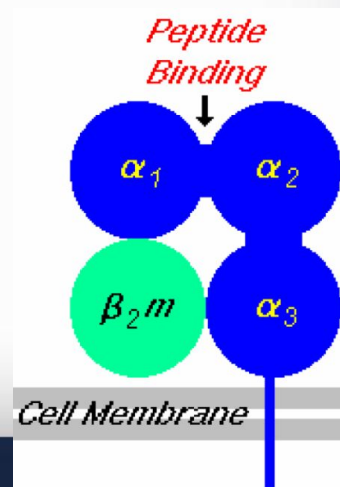




Молекула I класса состоит из 2-х цепей. Тяжелой α -цепи и легкой β_2 -микροглобулина

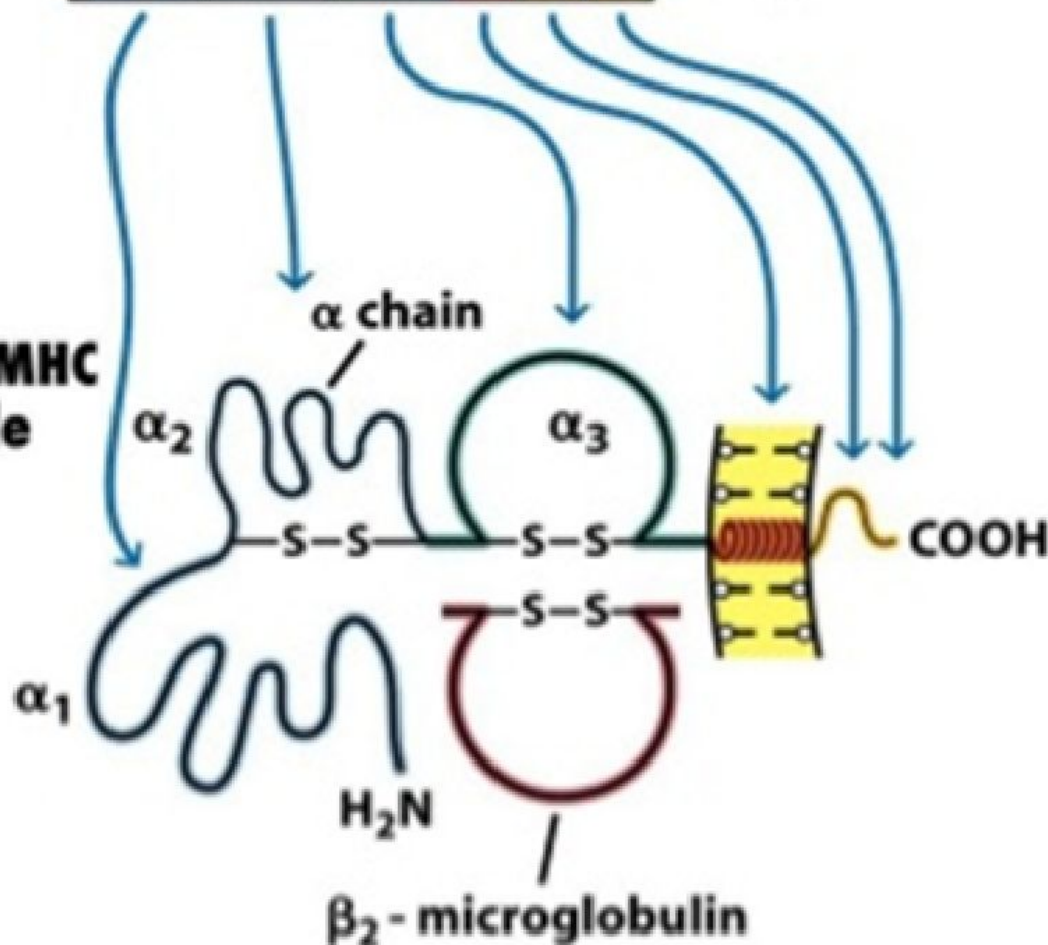


α -цепь, включает три фрагмента: внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический. Внеклеточный содержит 3 домена - α_1 , α_2 и α_3 . Связывание антигенного пептида происходит в щели, образованной α_1 - и α_2 -доменами.





Class I MHC molecule



Экзонная организация генов, кодирующих α -цепь молекул I класса

1 экзон, кодирующий сигнальный пептид,
 4 экзона, кодирующие 3 внешних и трансмембранный домены,
 2 экзона, кодирующие небольшой цитоплазматический домен

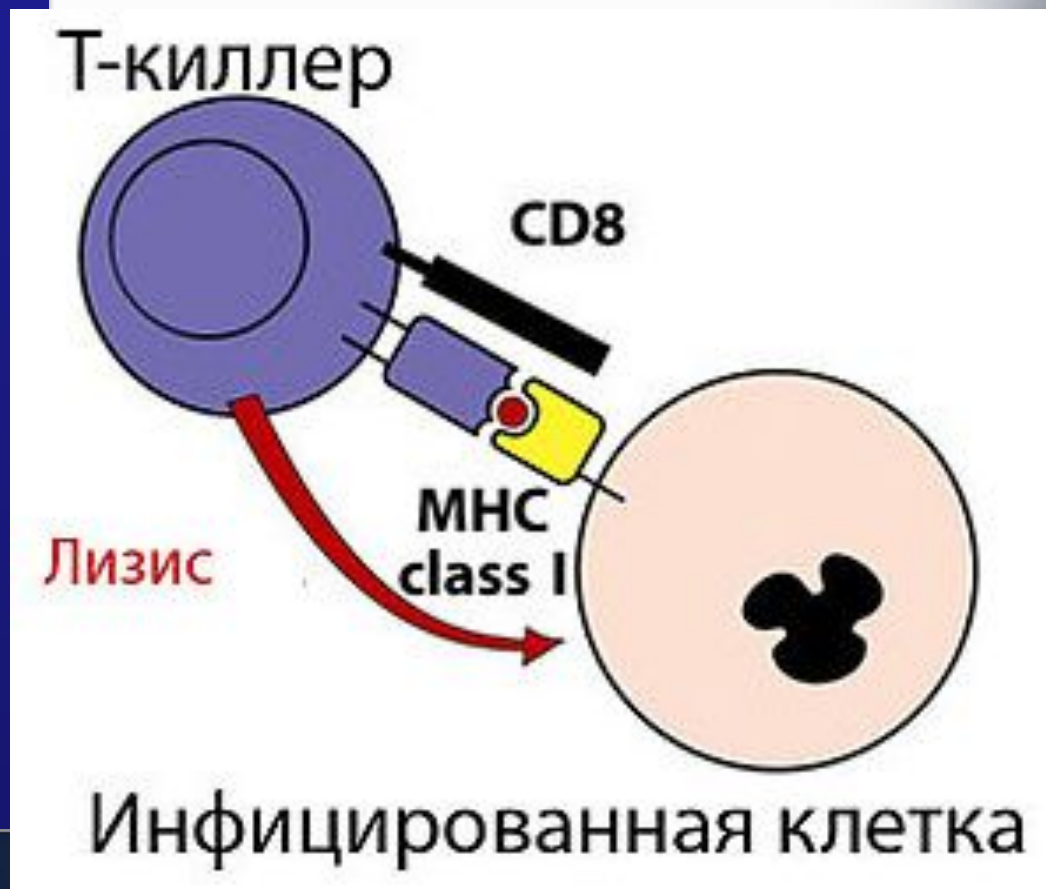
Экспрессия и функции МНС 1 класса

Экспрессия

антигены представлены на всех клетках, тканях и органах, поэтому они являются главными трансплантационными антигенами.

Функции

Реакция отторжения трансплантата;
Рестрикция активности цитотоксических реакций Т-киллеров.



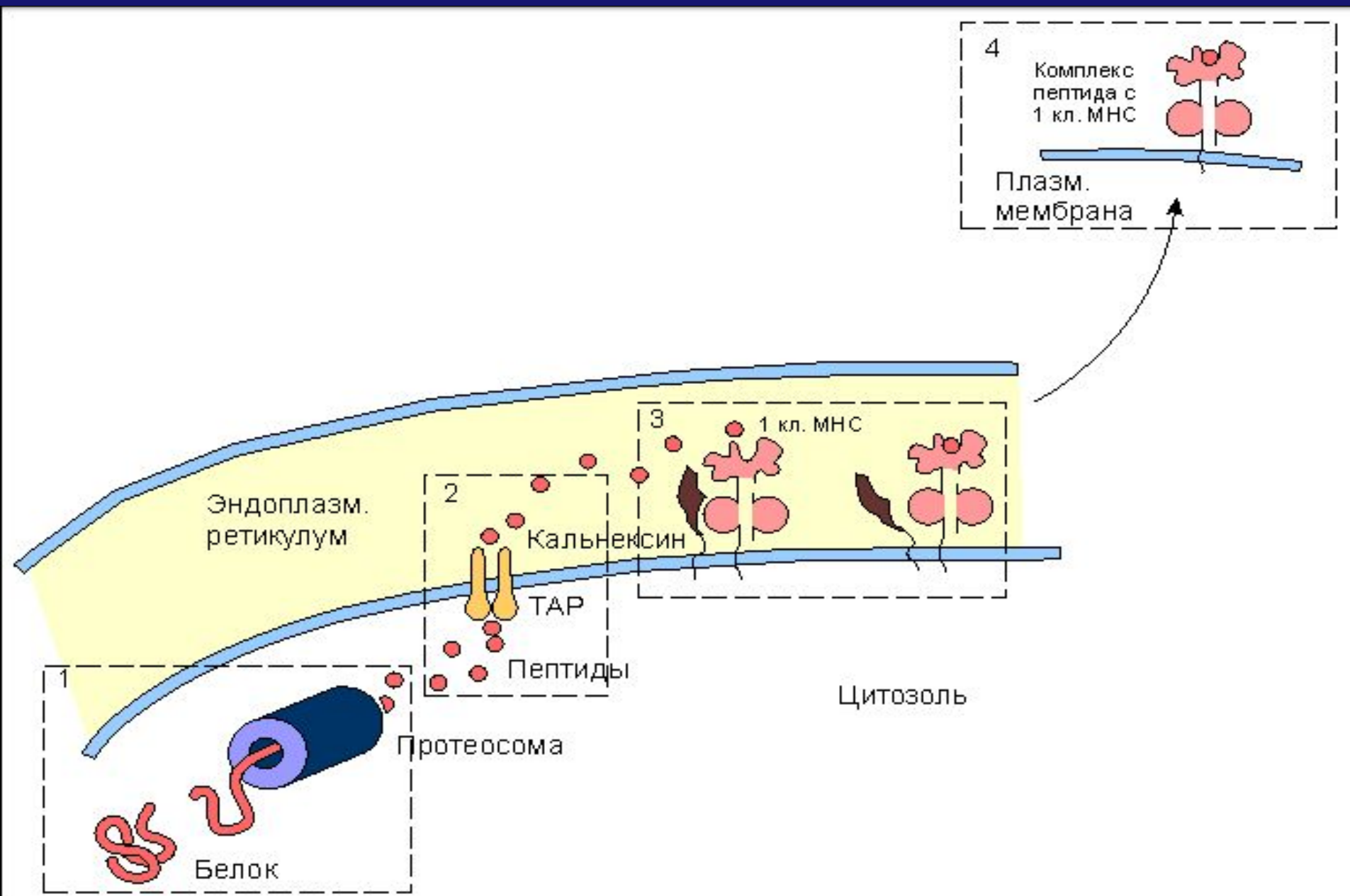
МНС-I «обслуживают» зону цитозоля, сообщаемого через ядерные поры с содержимым ядра. Здесь происходит фолдинг синтезированных белковых молекул.

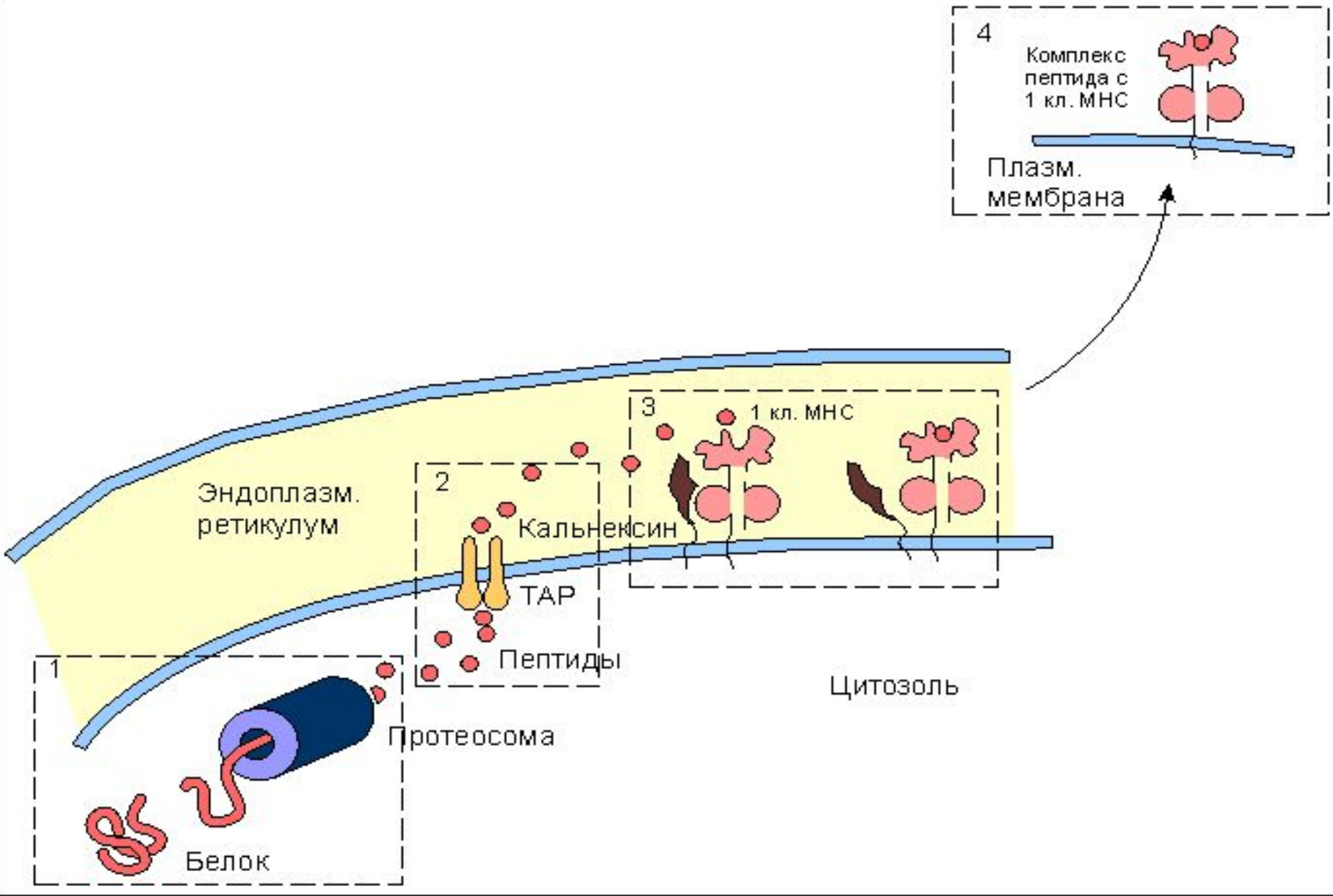
При возникновении ошибок (в том числе и при синтезе вирусных белков) белковые продукты расщепляются в мультипротеазных комплексах (протеосомы).

Образующиеся пептиды связываются с молекулами МНС-I, которые представляют Т-лимфоцитам внутриклеточно образующиеся пептидные АГ.

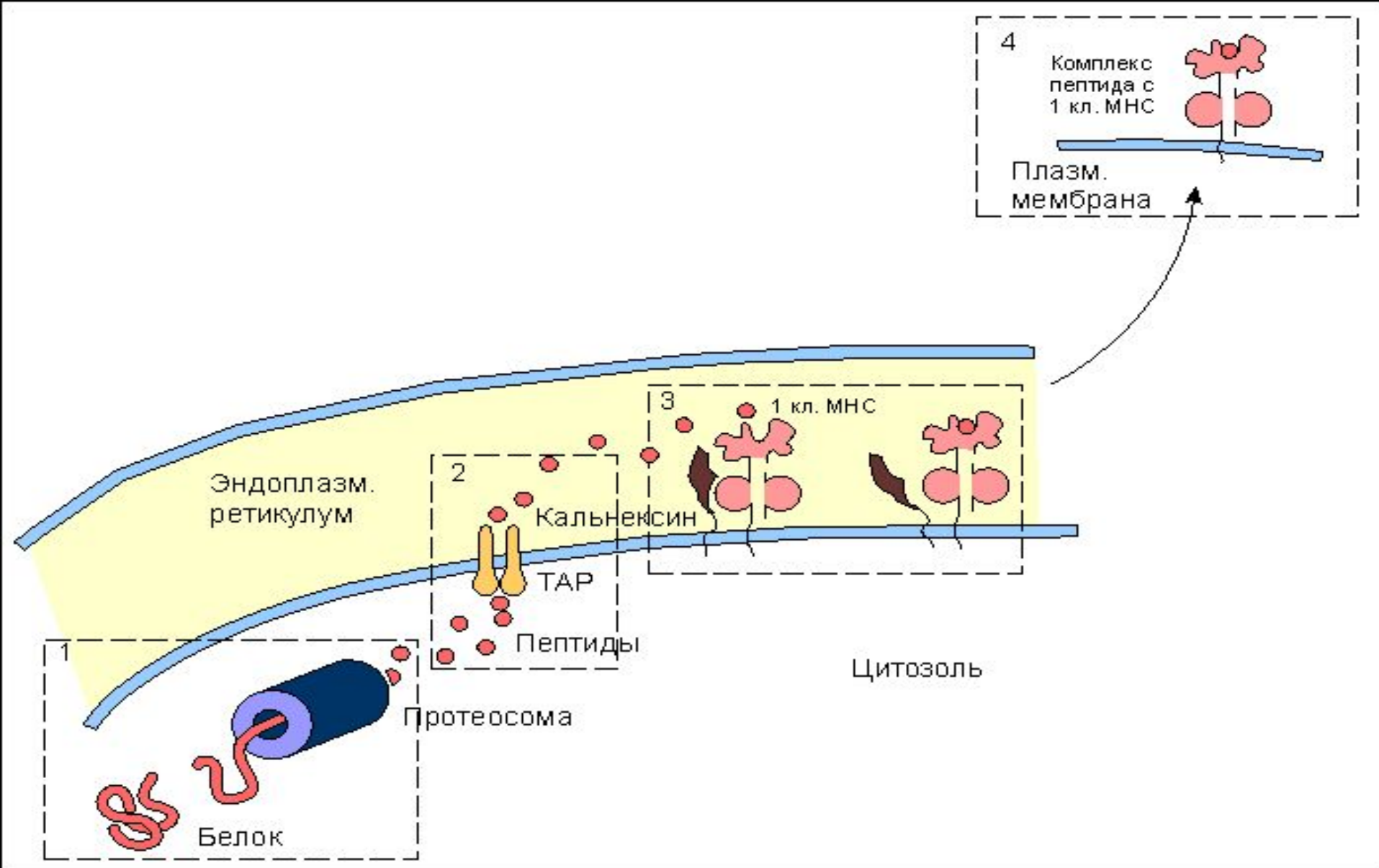
Поэтому CD8+ Т-лимфоциты, которые распознают комплексы АГ с МНС-I, участвуют в первую очередь в защите от вирусных, а также внутриклеточных бактериальных инфекций

Этапы подготовки вирусных белков к взаимодействию с молекулами I класса главного комплекса гистосовместимости.

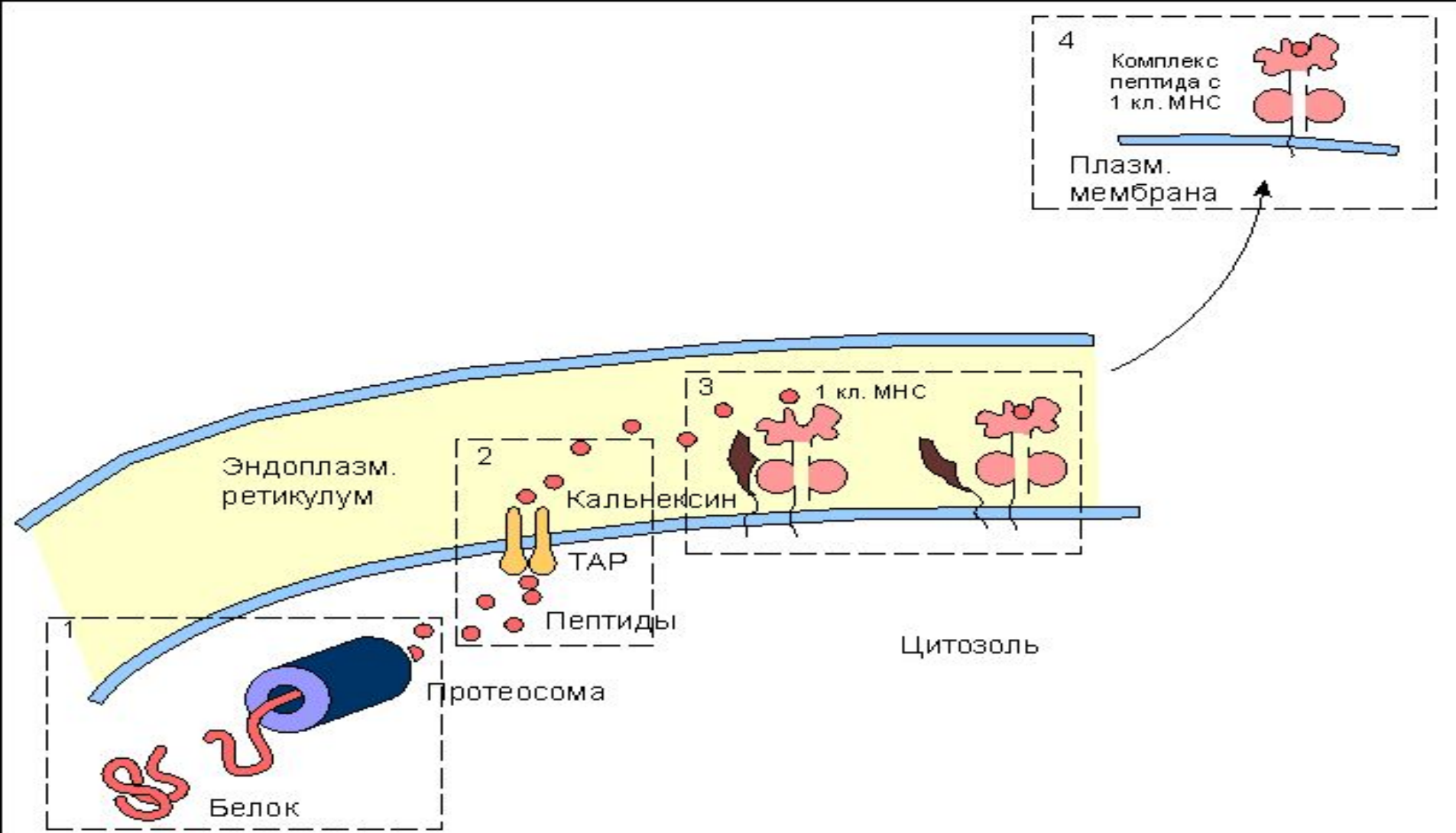




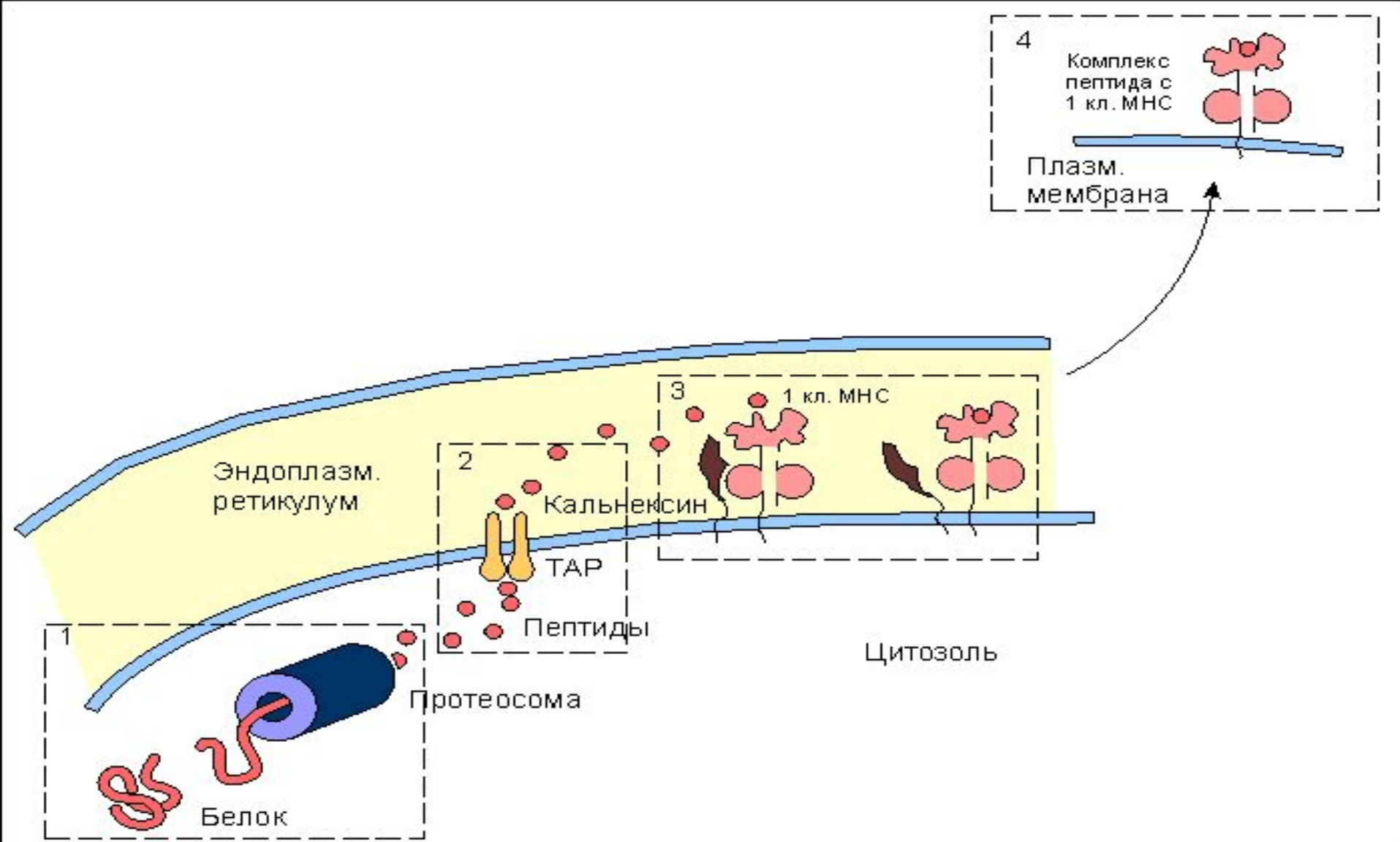
I этап - разрушение вирусных белков, находящихся в цитозоле, с помощью протеазного комплекса - протеосомы.



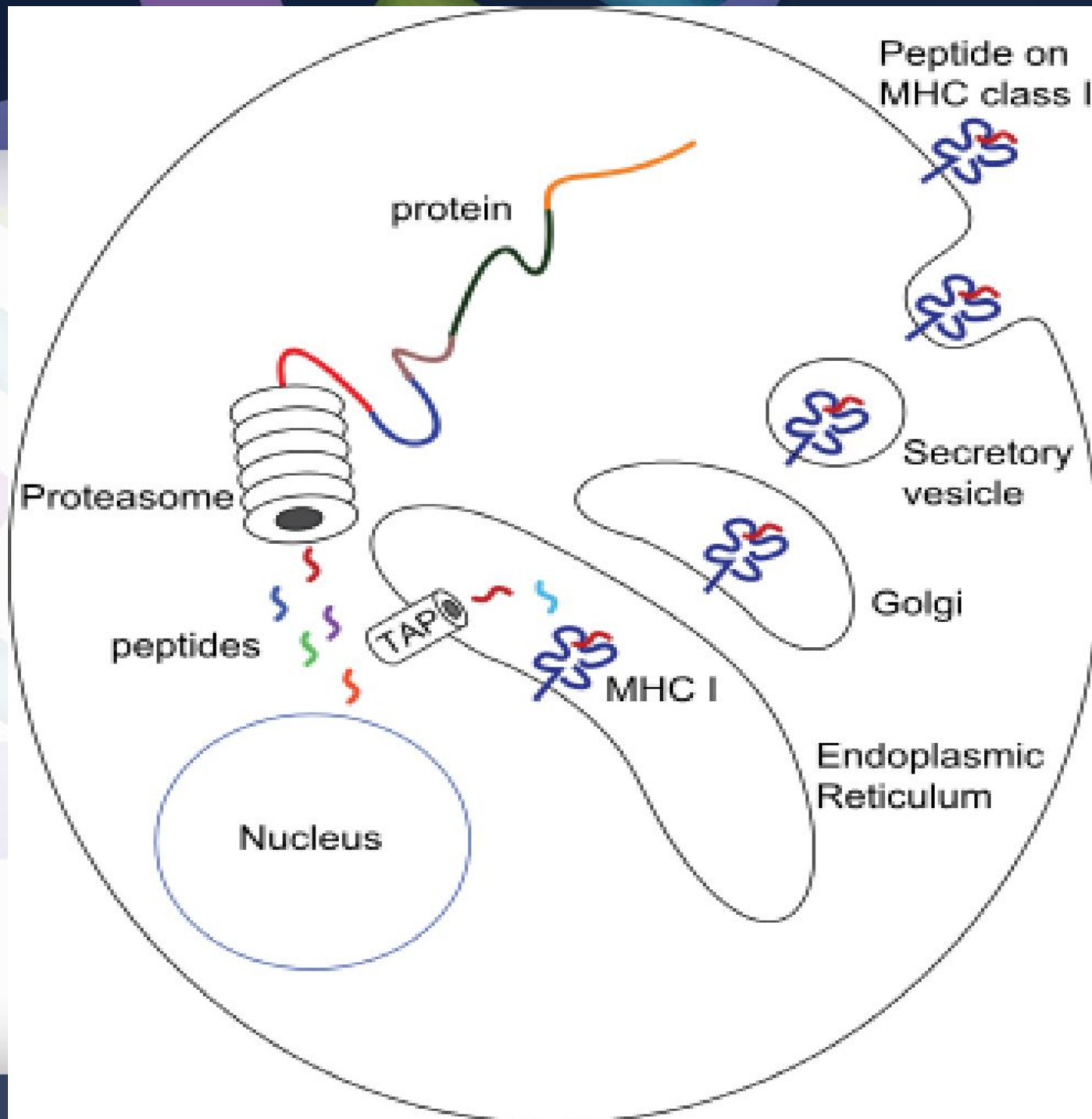
II этап - транспорт образовавшихся пептидов во внутреннее пространство эндоплазматического ретикулума с помощью ТАР-1 и ТАР-2, образующих гетеродимер на эндоплазматической мембране.



III этап - встреча транспортируемых пептидов с молекулами I класса МНС. Взаимодействие пептида с молекулой I класса приводит к отсоединению калнексина. Образовавшийся комплекс пептид: молекула I класса готов к дальнейшему транспорту к плазматической мембране.



IV этап - комплекс через аппарат Гольджи транспортируется к клеточной поверхности, вирусный пептид в комплексе с молекулой I класса МНС становится доступным (иммуногенным) для его распознавания TCR





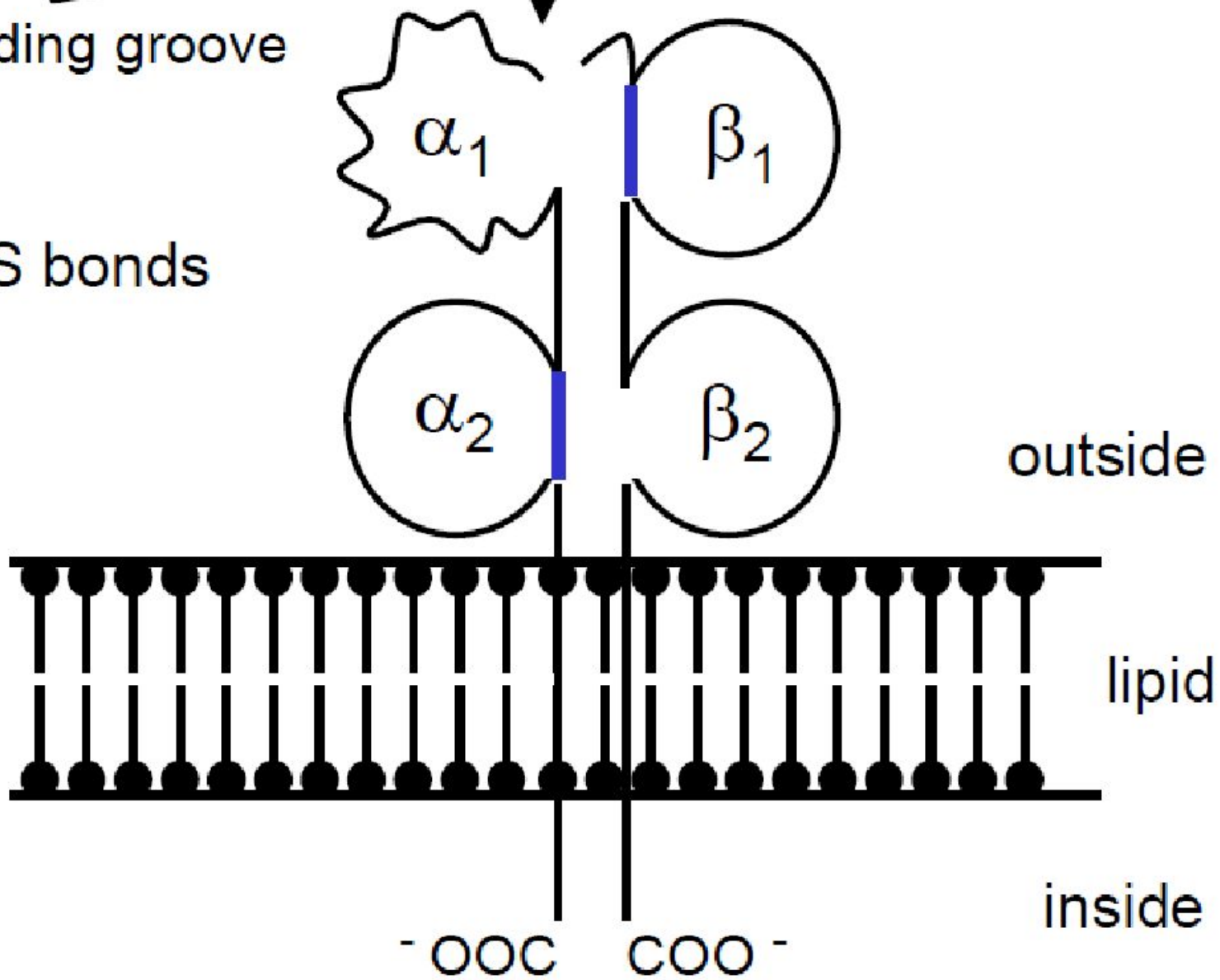
МНС II класса

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4

Молекула II класса

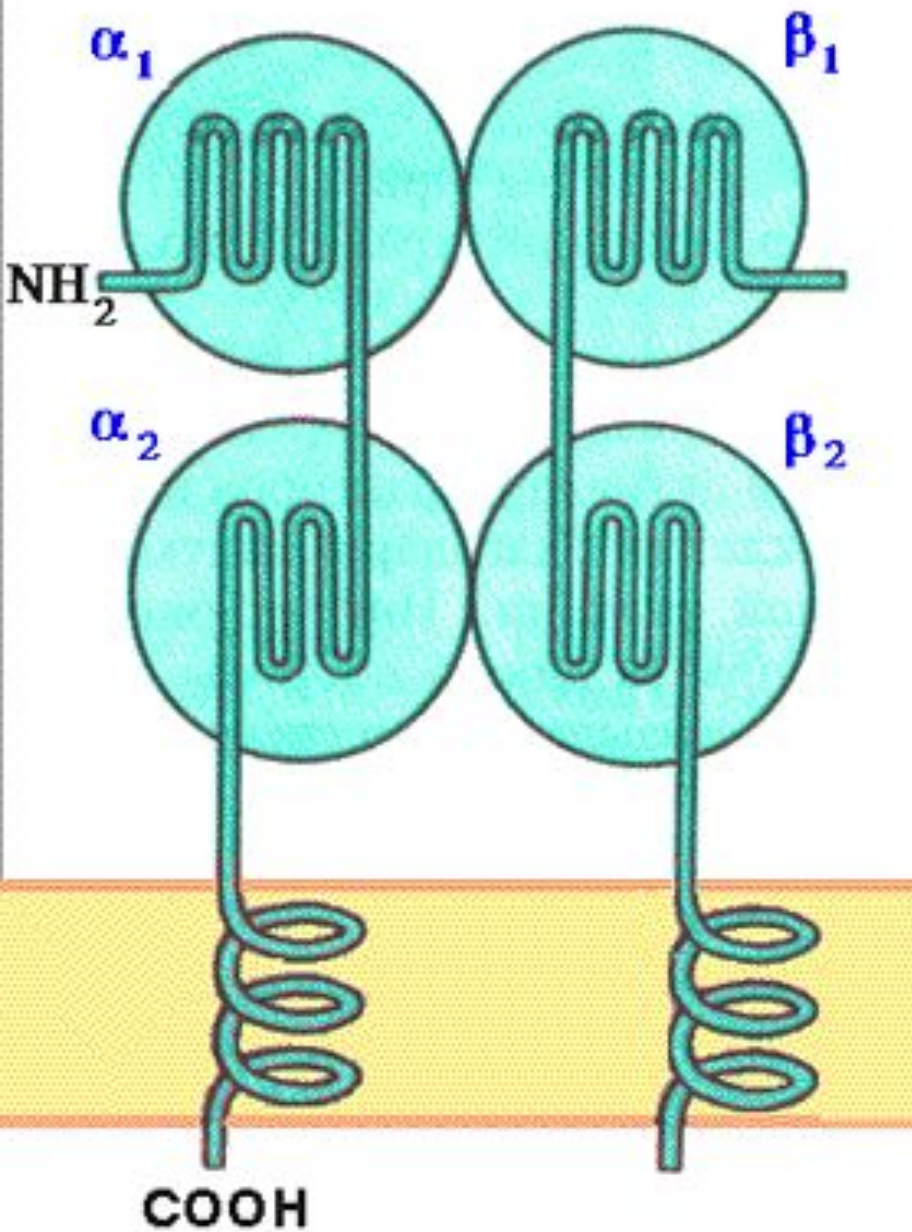
Peptide binding groove

— S-S bonds

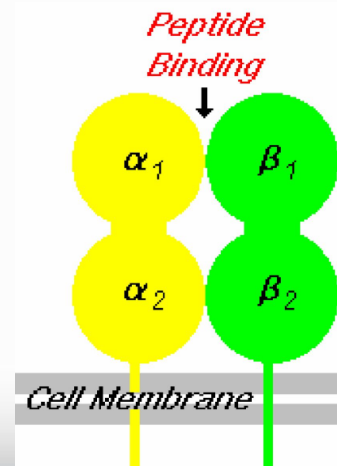


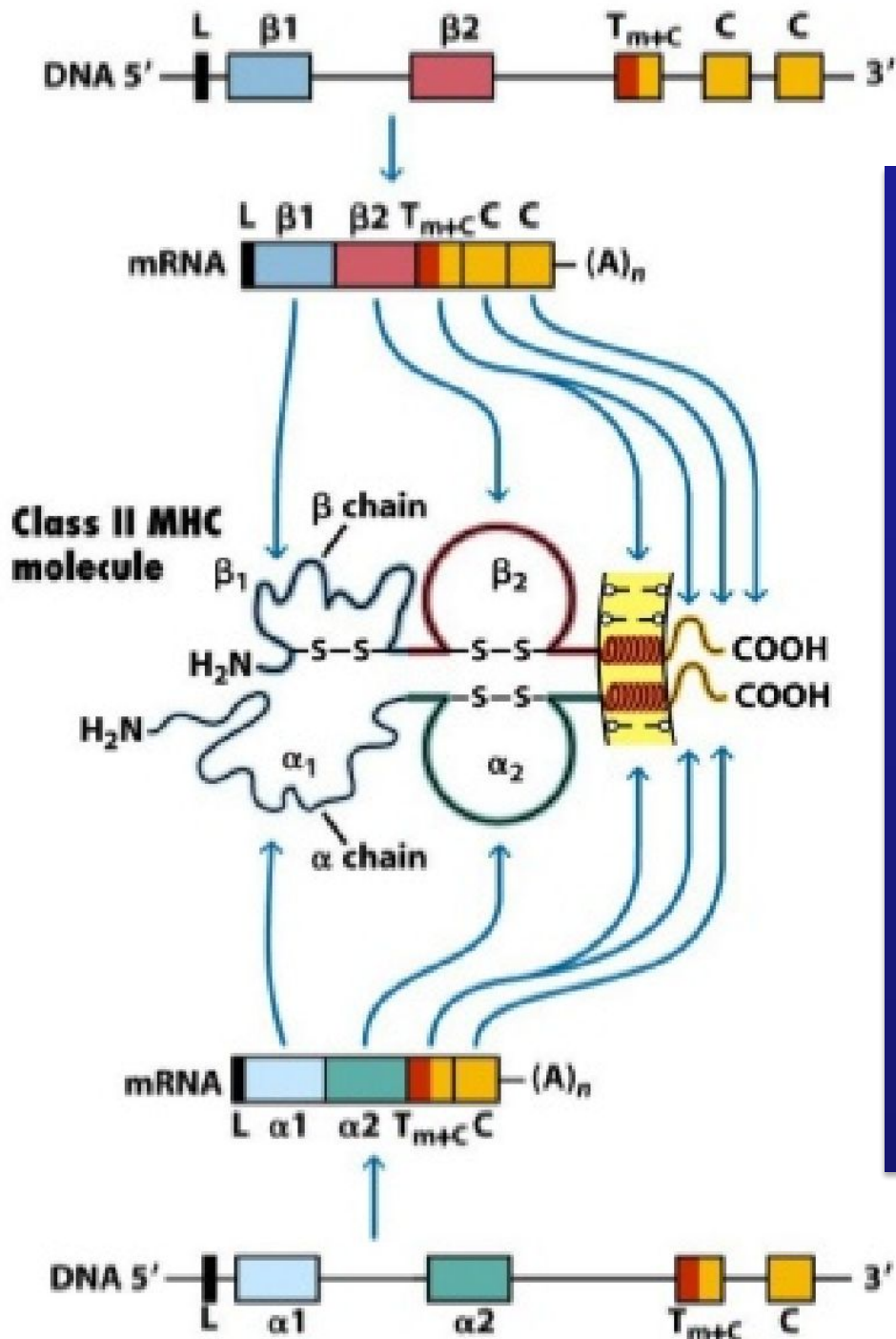
α

β



Молекула II класса гетеродимер из двух нековалентно связанных цепей α и β , каждая из которых включает два домена: α_1 , α_2 и β_1 , β_2 (соответственно). Антигенсвязывающую область образуют α_1 - и β_1 -домены.





Экзонная организация генов, кодирующих α и β -цепи молекул II класса

- 1 экзон кодирует лидерную последовательность.
- 2 и 3 экзона - первые (α -1 или β -1) и вторые (α -2 или β -2) внешние домены соответственно.
- 4 экзон кодирует трансмембранный участок и часть цитоплазматического фрагмента.
- 5 и 6 экзон - цитоплазматический «хвост»

Экспрессия и функции МНС II класса

Экспрессия

антигены представлены на макрофагах, В-лимфоцитах и активированных Т-лимфоцитах.

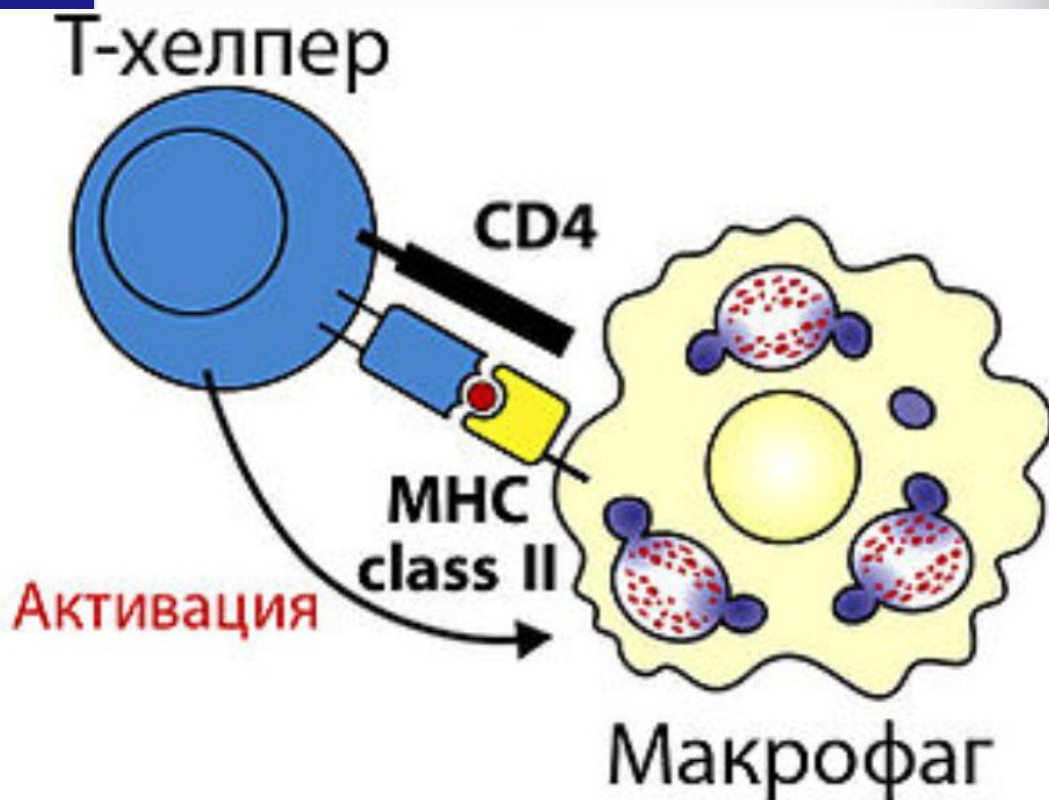
Функции

Реакция трансплантат против хозяина

Рестрикция

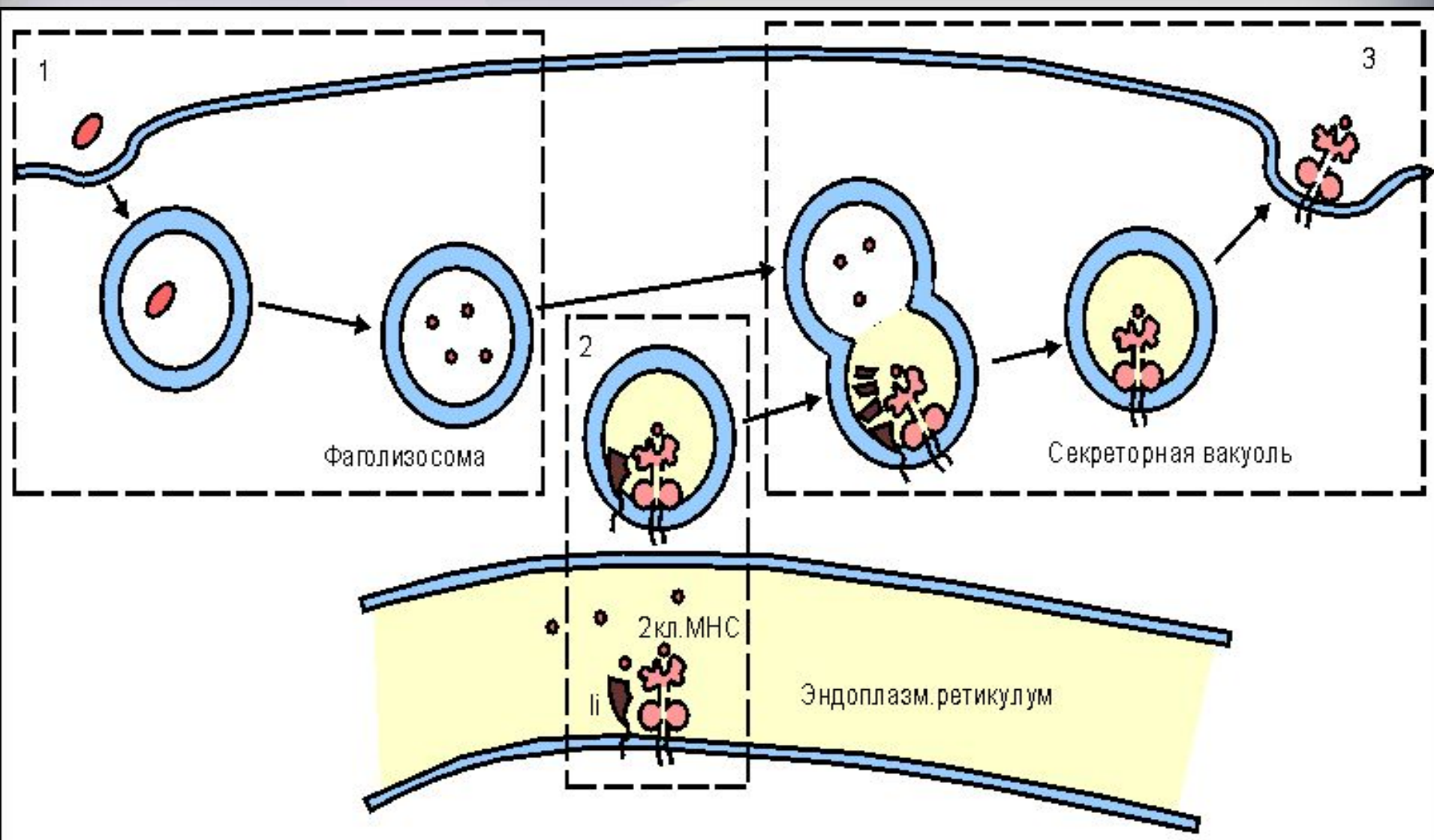
взаимодействий:

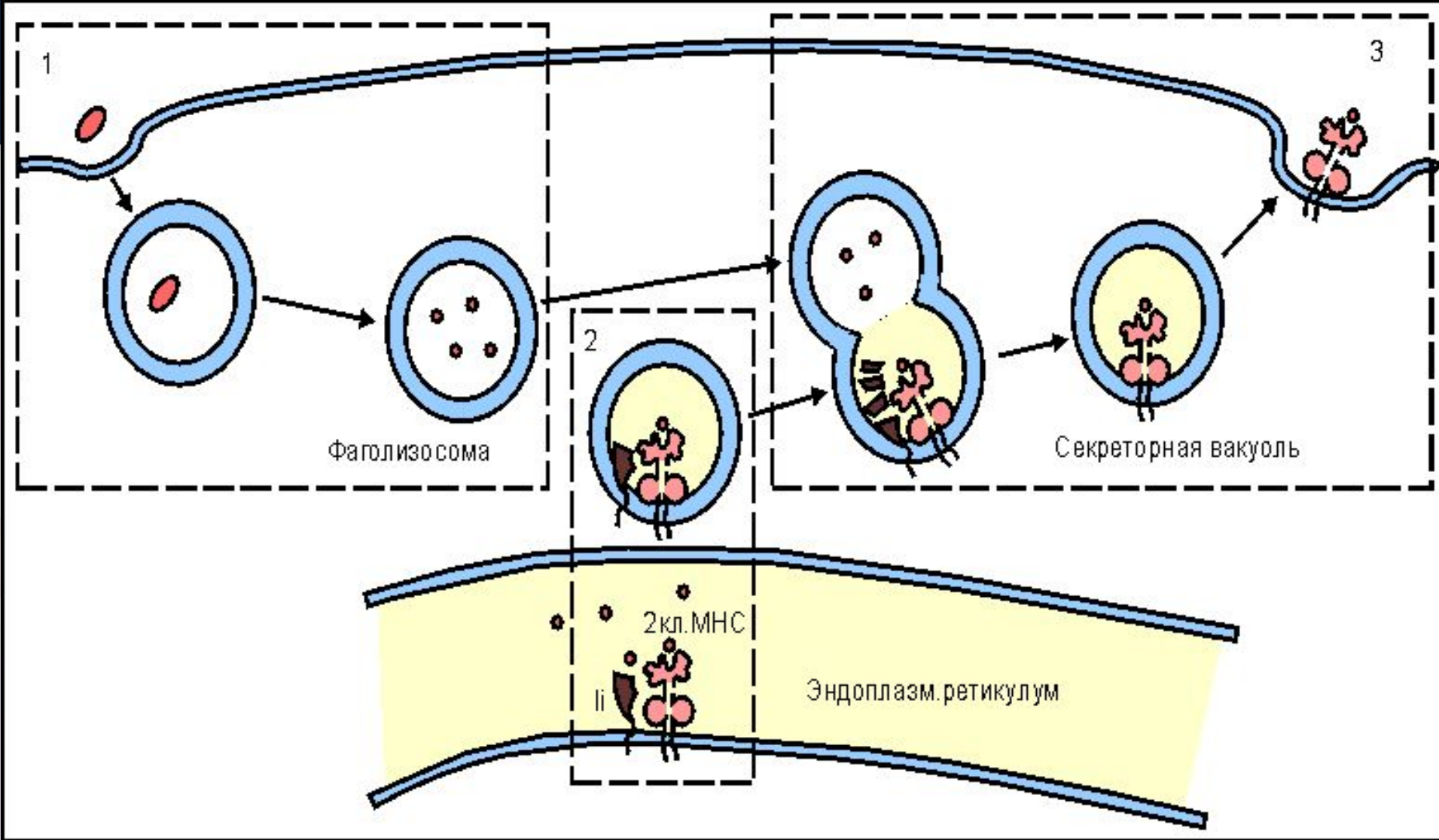
- Т-h1
- Т-h2



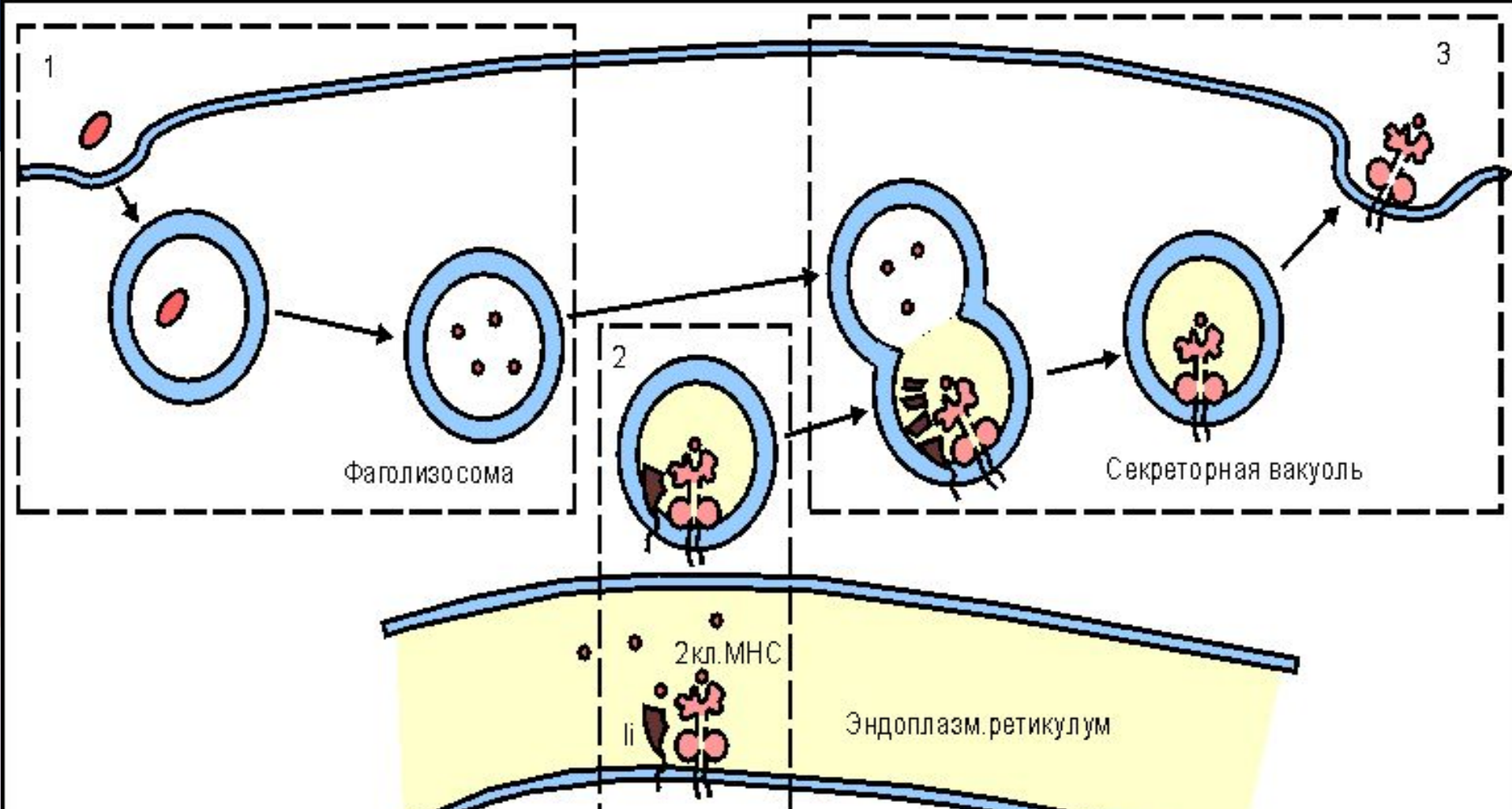
МНС-II. Зона «обслуживания» связана с внеклеточной средой и с клеточными органоидами (аппарат Гольджи, ЭПС, лизосомы, эндосомы и фагосомы). Пептиды, образующиеся в данной зоне, имеют внеклеточное происхождение - это продукты протеолиза белков, захваченных клеткой посредством эндоцитоза или фагоцитоза. Молекулы МНС-II с помощью кальнексина экспонируются внутрь везикул (эндосом или фаголизосом) и только здесь, связавшись с пептидным АГ, принимают необходимую конформацию для дальнейшей экспрессии на мембране клетки. Таким образом, молекулы МНС-II осуществляют представление АГ при развитии иммунных реакций на внеклеточные инфекции. Главную роль в этих реакциях играют CD4+ Т-лимфоциты, распознающие АГ в комплексе с МНС-II.

Этапы подготовки вирусных белков к взаимодействию с молекулами II класса главного комплекса гистосовместимости.

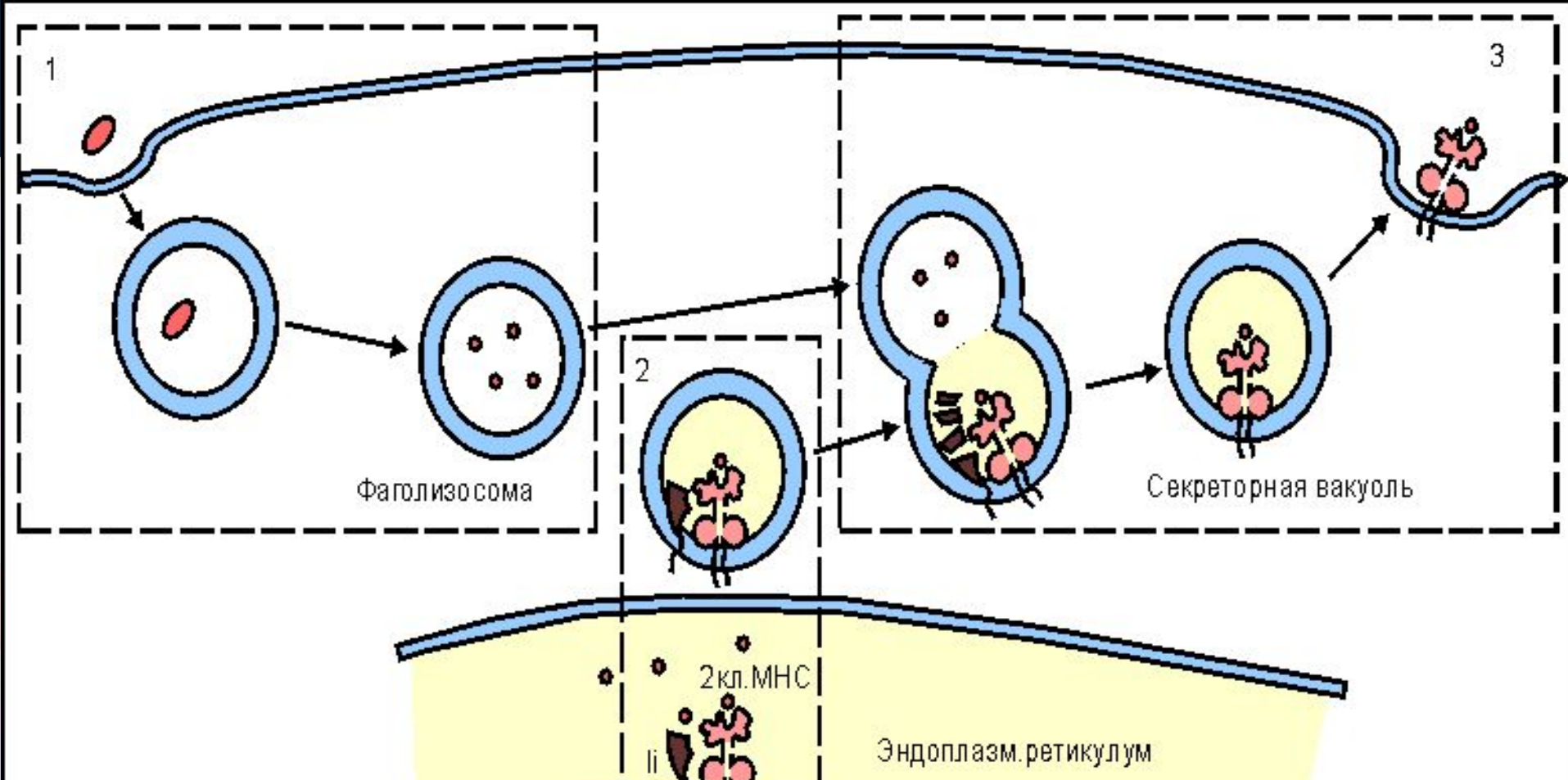




I этап - поглощение бактерий или их токсинов фагоцитирующей, способной к презентации антигена клеткой и разрушение захваченного материала до отдельных пептидов в фаголизосомах.

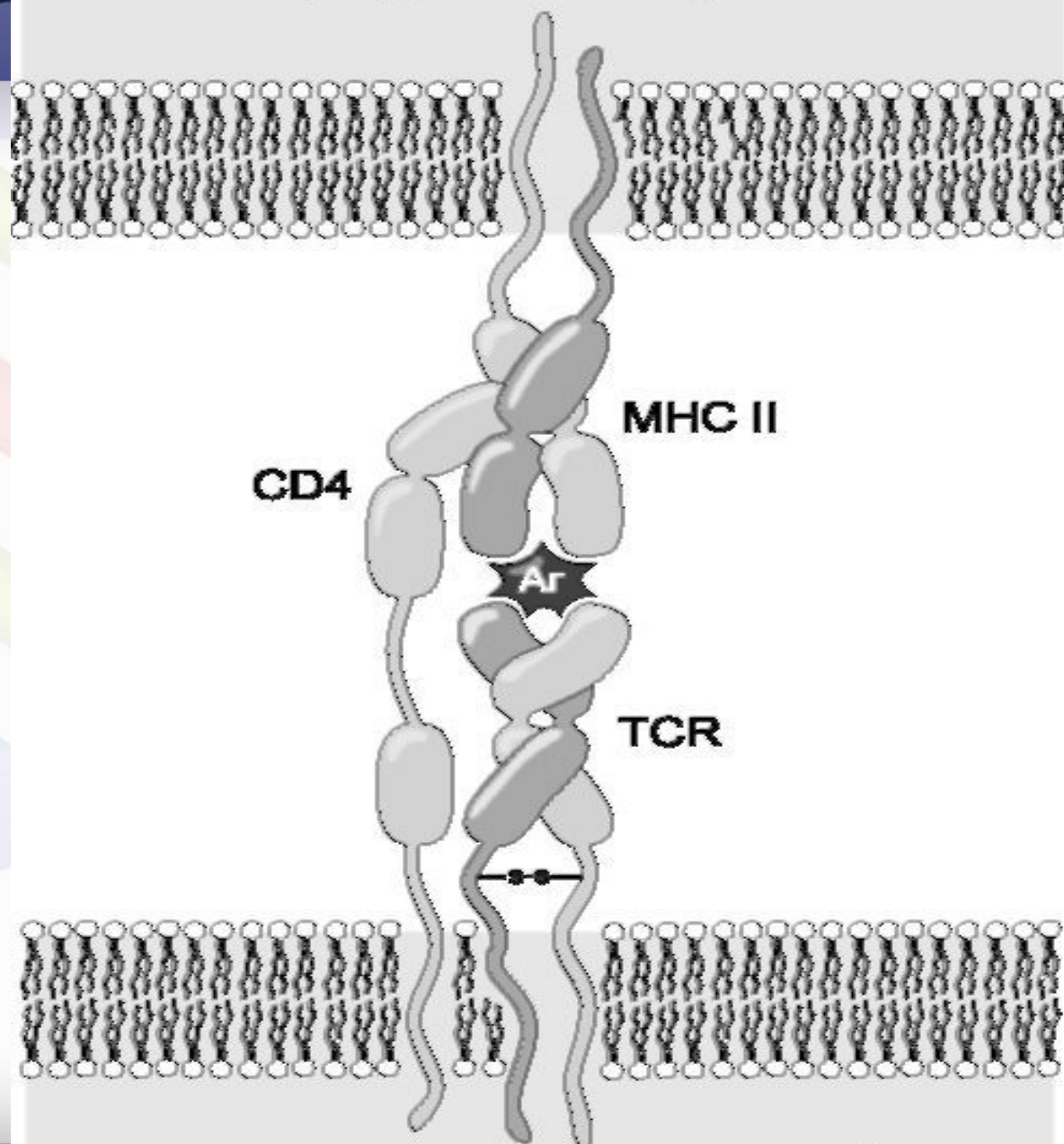


II этап - во внутреннем пространстве ЭПР происходит сборка молекул II класса, которые до встречи с пептидом комплексированы со с инвариантной цепью (Ii). Этот белок защищает молекулу II класса от случайной встречи с бактериальными пептидами в эндоплазматическом ретикулуме. Комплекс молекулы II класса с Ii покидает эндоплазматический ретикулум в составе вакуоли.

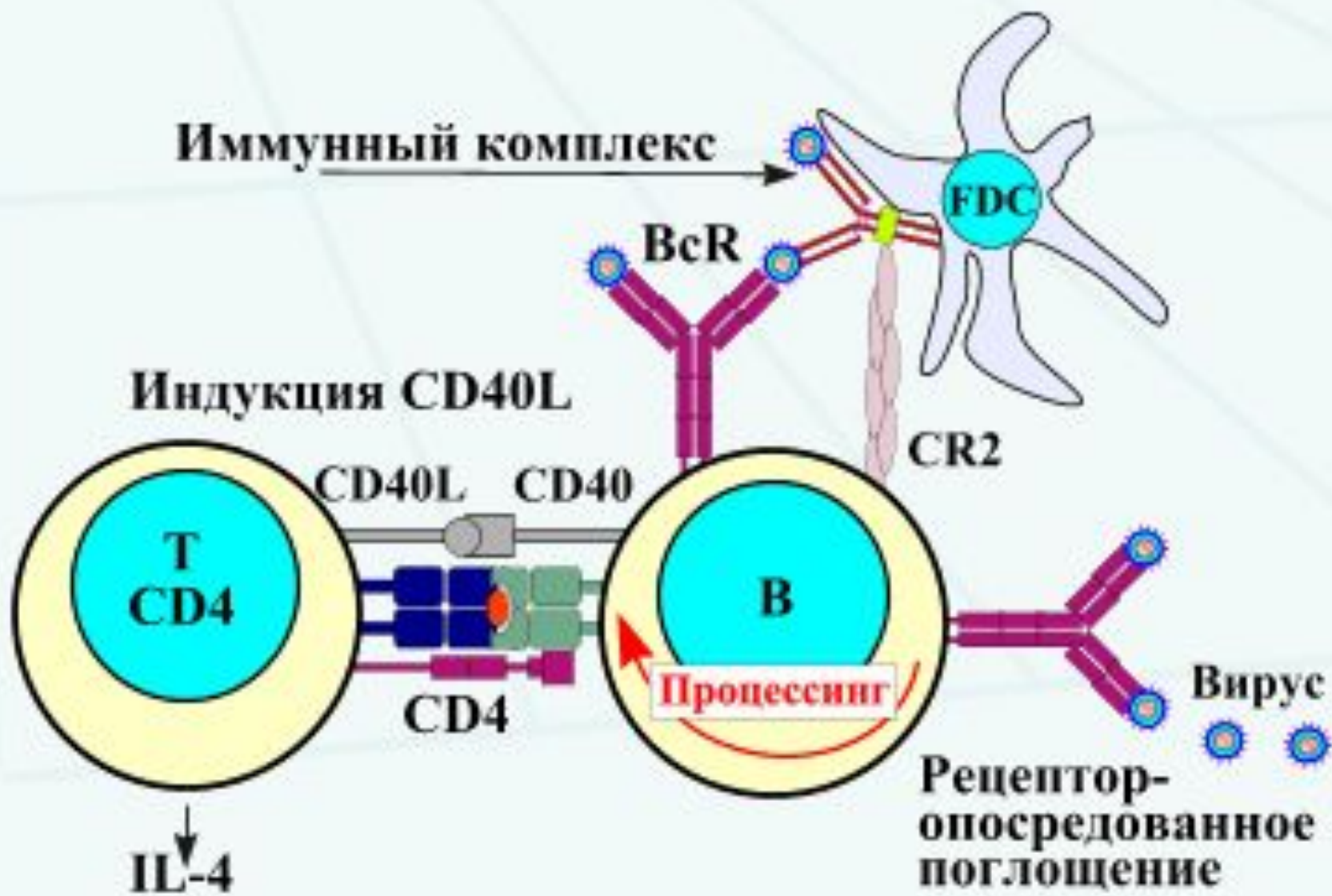


III этап - вакуоль, содержащая комплекс молекулы II класса с Ii, сливается с фаголизосомой. Протеазы разрушают Ii белок и снимают запрет на взаимодействие МНС II с бактериальными пептидами. Комплекс пептид + МНС II в составе секреторной вакуоли перемещается к мембране. Результат – экспрессия АГ пептида в комплексе с МНС II класса на клеточной поверхности. Это обеспечивает доступность АГ пептида для TCR T-клеток.

Антигенпредставляющая клетка



Т-лимфоцит





СРАВНЕНИЕ МНС I и II класса

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4

Характеристика	Класс I	Класс II
Генетические локусы хромосом	A, B, C	DP, DQ, DR
Презентация пептидов для Т-лимфоцитов	Для Т-киллеров (CD8+)	Для Т-хелперов (CD4+)
Связывание с поверхностными молекулами Т-лимфоцитов	С молекулой CD8	С молекулой CD4
Распределение в тканях	Все ядросодержащие клетки	В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, активированные Т-лимфоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки

Строение молекул HLA класса II принципиально сходно со строением молекул I класса, несмотря на различие в составе образующих их субъединиц.

Класс HLA	Название цепи	Мол. Масса x1000	Число внеклеточных доменов	Число остатков в доменах			Число -S-S- связей	Участие в формировании щели
				ВК	ЦИТ	ТМ		
I	α	44	3	90-90-90	25	30	2	+
I	β (β_2 -микроглобулин)	12	1	100	-	-	0	-
II	α	33	2	90-90	25	Варьирует	1	+
II	β	29	2	90-90	25	Варьирует	2	+

ТМ - трансмембранный домен, ЦИТ - цитоплазматический домен, ВК - внеклеточный домен

Экспрессия на клеточной мембране

