

ЛЕКЦИЯ №3

ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

История открытия

- В 20-е годы XX века американские ученые Литтл (G.D. Little) и Снелл (G. Snell) с соавторами установили существование **более 30 генетических локусов**, различие в которых приводит к **отторжению трансплантатов**.

Они обозначили их как локусы гистосовместимости (**H-локусы**)

История открытия II

- Одновременно с Литтлом и Снеллом английский иммунолог Горер (P. Gorer) решил аналогичную проблему при изучении групп крови у мышей.
- В 1948 году в совместной работе Снелла и Горера описан **локус ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ**, связанный с наиболее сильным отторжением. Он был назван **H-2**.

История открытия III

- В 60-е годы французский иммуногематолог Доссе (J. Dausset) описал несколько **лейкоцитарных антигенов у человека**, сходных с продуктами локусов H-2. Открытый генетический комплекс получил название **HLA**.
- Позднее аналогичные комплексы были обнаружены **у всех** исследуемых млекопитающих и птиц и были названы **MHC**.

Обозначения системы гистосовместимости человека и разных видов животных

- **H-2** (mouse leukocyte antigen)
- **HLA** (human leukocyte antigen)
- **SLA** (swine leukocyte antigen)
- **FLA** (feline, cat leukocyte antigen)
- **BoLA** (bovine leukocyte antigen)
- **DLA** (dog, canine leukocyte antigen)
- **RLA** (rat leukocyte antigen)

- **МНС (Major Histocompatibility Complex)** –
универсальное название системы
гистосовместимости

Главный комплекс гистосовместимости -

комплекс тесно сцепленных
генетических локусов, а также их
белковых продуктов, отвечающих за
развитие иммунного ответа и синтез
трансплантационных антигенов.

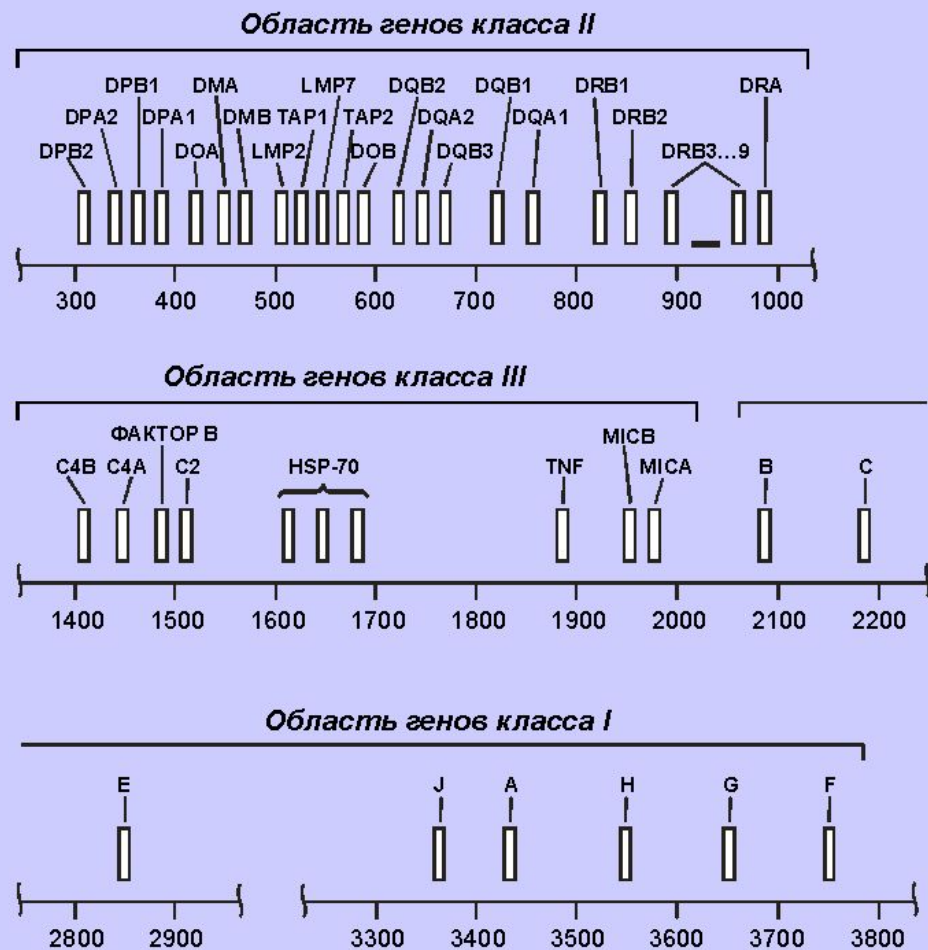
Основные физиологические функции ГКГ

- Обеспечение **взаимодействия клеток** организма
- Обеспечение **процессинга** (переработки) и **презентации пептидов** – индукторов и мишеней иммунного ответа
- **Распознавание** собственных, измененных собственных и чужеродных клеток => **запуск и реализация иммунного ответа** против носителей генетической чужеродности
- Поддержание иммунологической **толерантности** (в том числе во время беременности)
- Участие в позитивной и негативной **селекции Т-лимфоцитов**
- *Создание генетического разнообразия и обеспечение выживаемости вида*

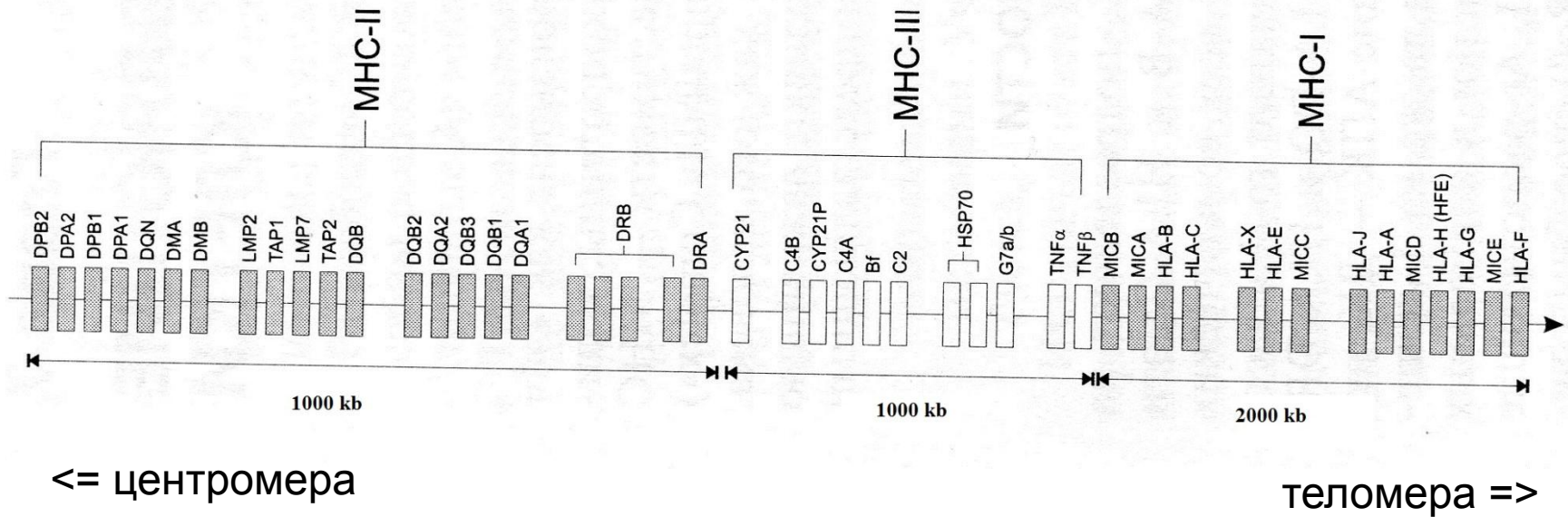
Основные свойства МНС

- **Полигенность** (открыто более 200 генов, входящих в состав главного комплекса гистосовместимости)
- **Полиморфность** (для значительной части генов системы гистосовместимости существуют множественные аллельные варианты)
- **Кодоминантность** (в гетерозиготном состоянии проявляются оба аллельных варианта)
- **Высокая гетерозиготность**

Современная карта генов главного комплекса гистосовместимости человека

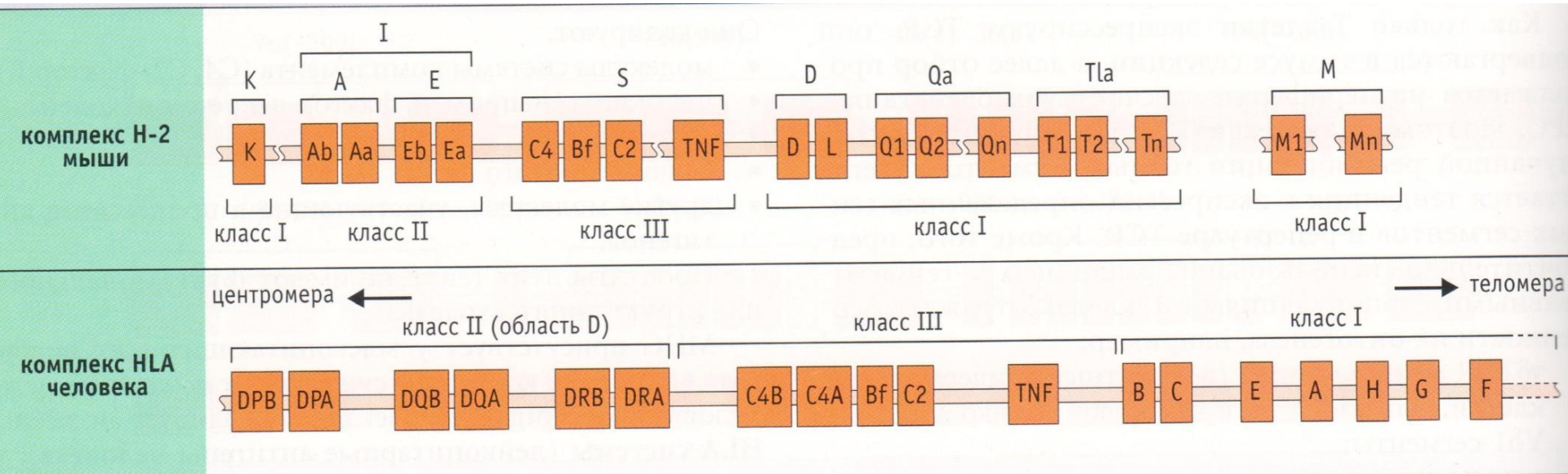


Строение генов системы HLA



У человека гены главного комплекса гистосовместимости расположены в коротком плече 6 хромосомы (6p).

Схема расположения генов системы HLA и H-2



Гены HLA расположены в коротком плече 6 хромосомы

Полиморфизм генов МНС

Для генов, входящих в регионы МНС I и МНС II характерна чрезвычайно высокая степень полиморфности. В первую очередь это относится к генам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR.

Некоторые гены могут быть представлены несколькими сотнями аллельных вариантов (на уровне популяции, а не отдельной особи!)

Полиморфизм генов HLA

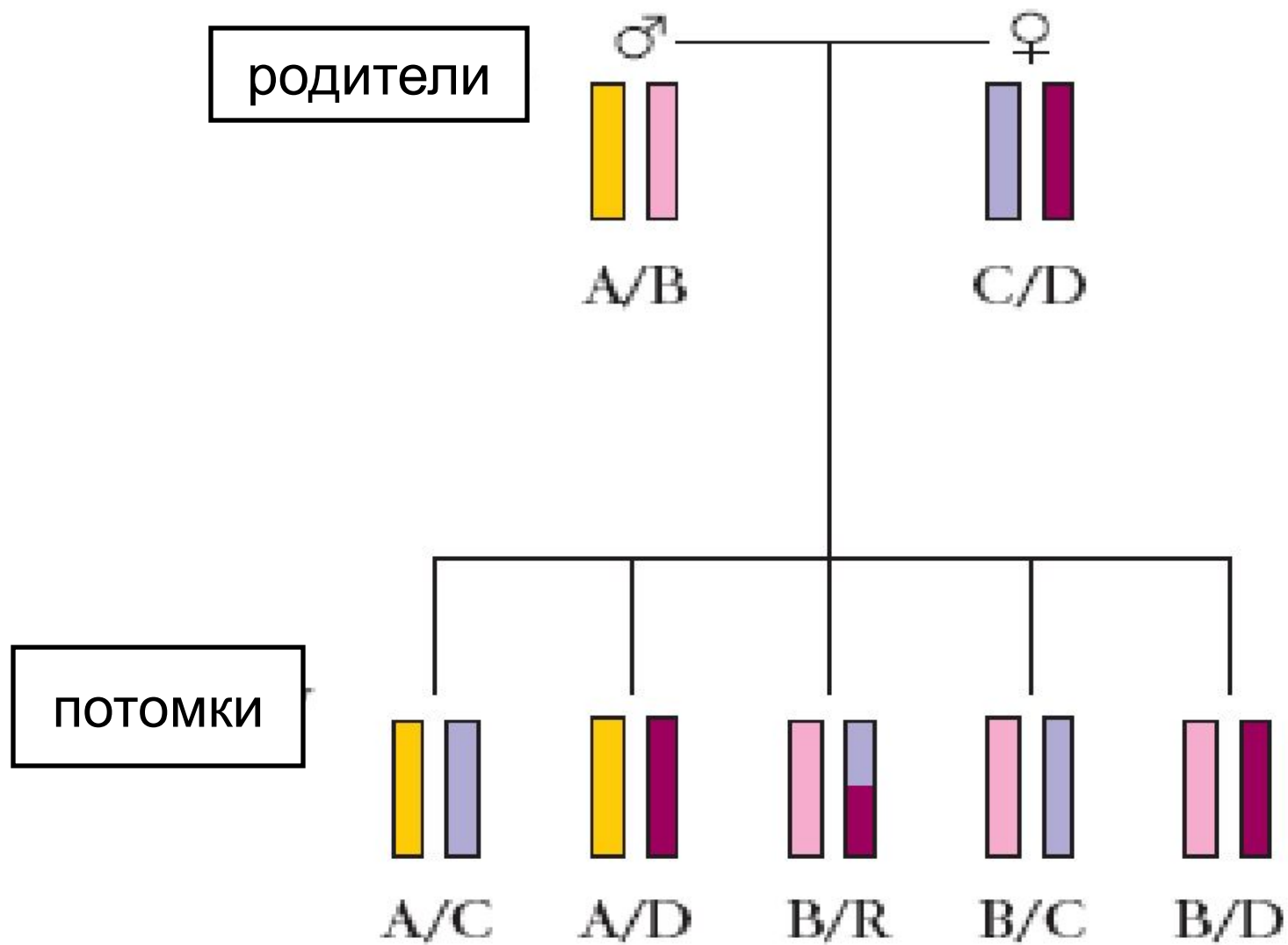
	Генетический локус	Количество вариантов
Класс I	HLA-A	489
	HLA-B	830
	HLA-C	266
	HLA-E	9
	HLA-F	21
	HLA-G	23
Класс II	HLA-DRA	3
	HLA-DRB1	463
	HLA-DRB2-9	82
	HLA-DQA1	34
	HLA-DQB1	78
	HLA-DPA1	23
	HLA-DPB1	125
	DOA	12
	DOB	9
	DMA	4
	DMB	7
	TAP1	6
	TAP2	4
	Общее количество	2488

АЛЛЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ
ГЕНОВ МНС

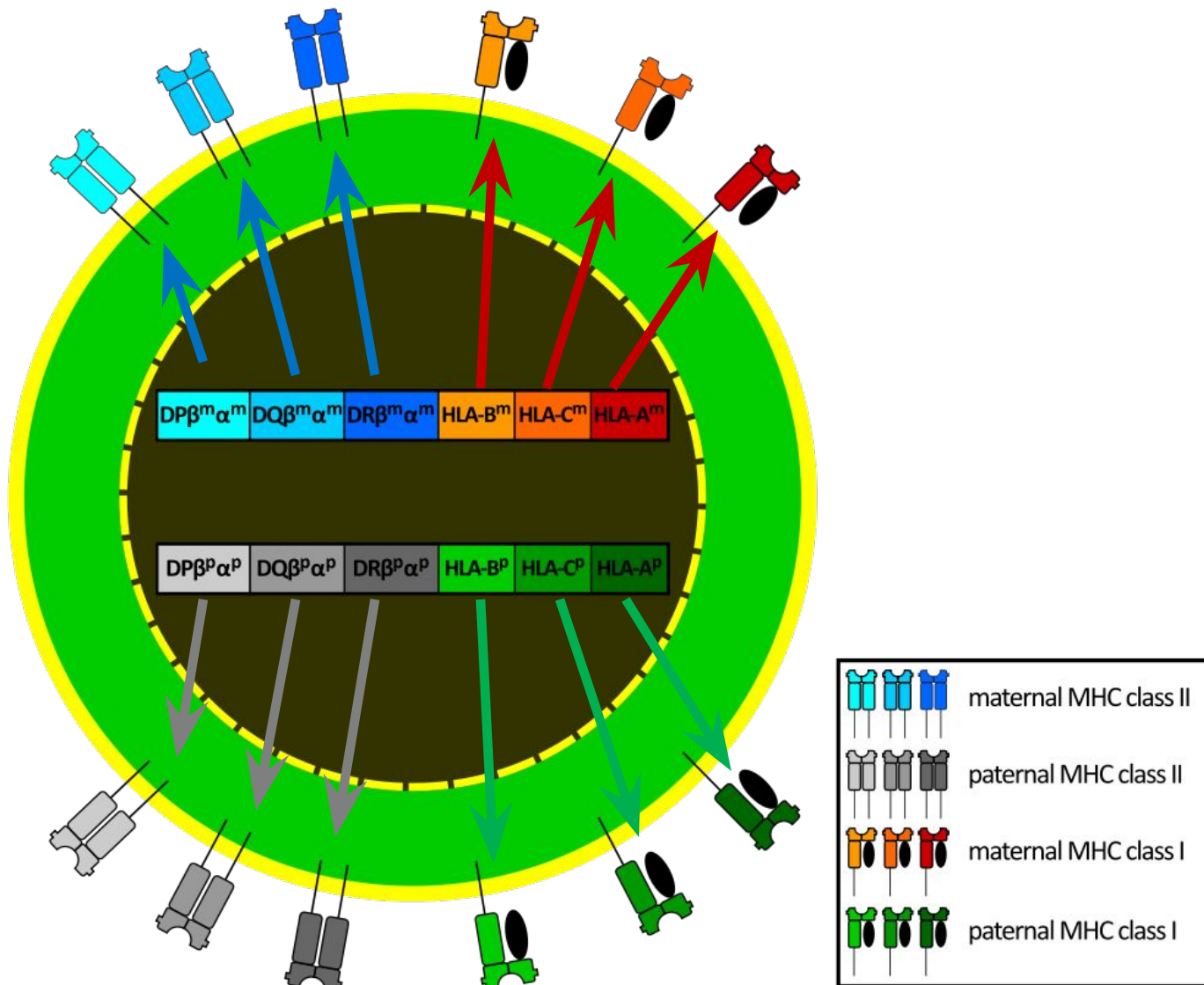
НАСЛЕДУЮТСЯ КОДОМИНАНТНО
КАК СЦЕПЛЕННЫЕ ГРУППЫ,
НАЗЫВАЕМЫЕ
ГАПЛОТИПАМИ

Один гаплотип от матери, другой от
отца

Наследование HLA гаплотипов в типичной семье



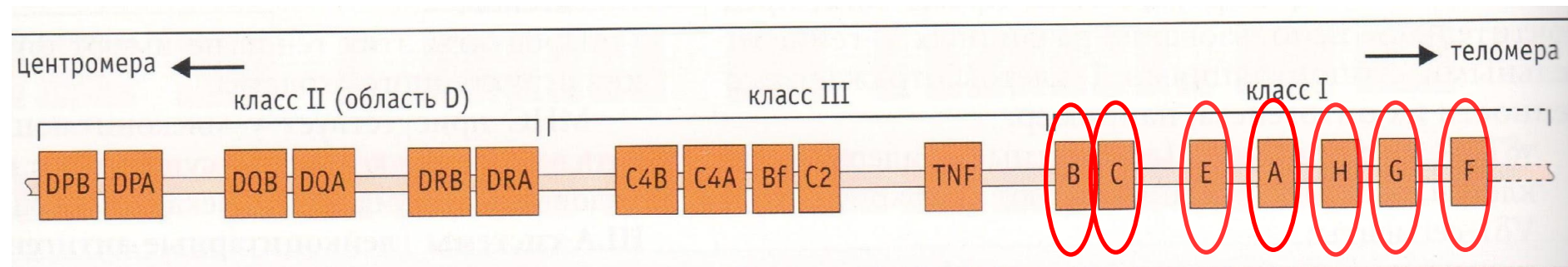
Кодоминантное наследование аллелей МНС



Функция гена – хранение информации о структуре белка



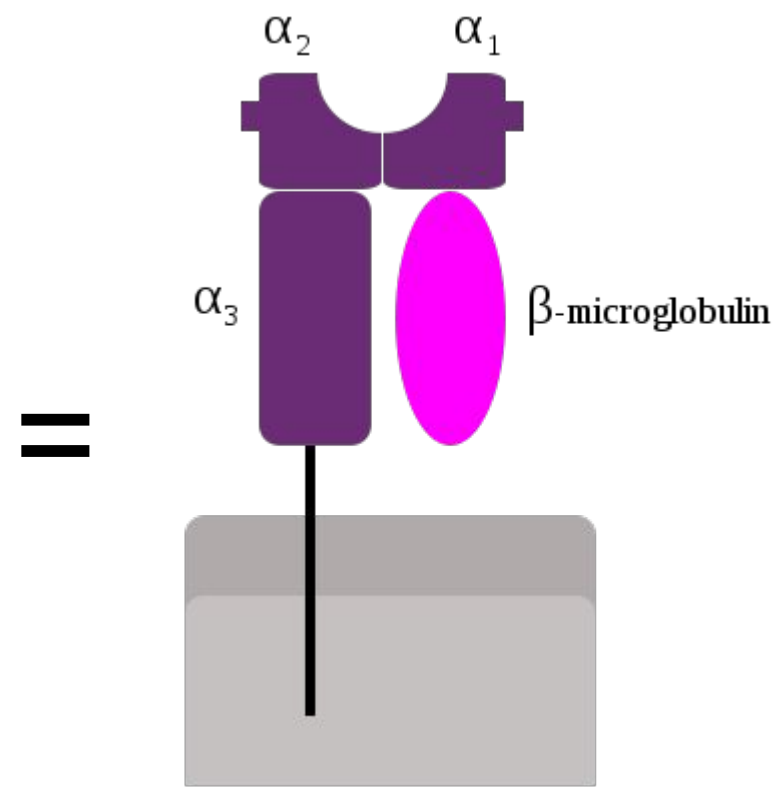
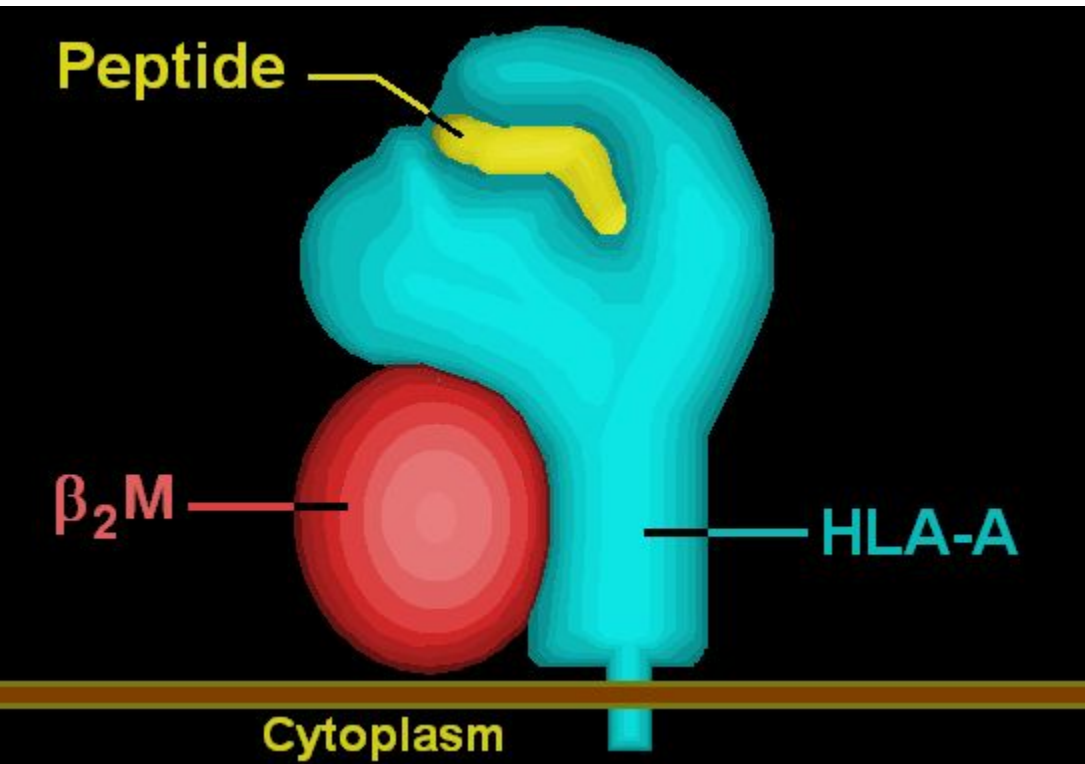
Схема расположения генов системы HLA



— Классические гены MHC I

— Неклассические гены MHC I

Строение молекулы МНС I



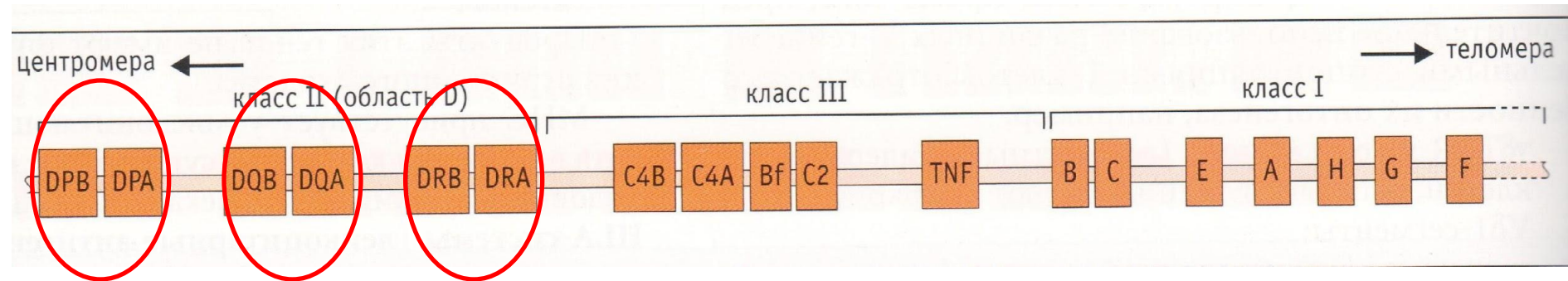
Продукты генов МНС I

- Располагаются на клеточной мембране (трансмембранный гликопротеин)
- Представляют из себя гетеродимер (белок состоит из 2 разных субъединиц)
- α -цепь заякорена в мембране и включает в себя 3 домена (α_1 , α_2 , α_3)
- β -цепь (β_2 -микроглобулин) с мембраной не связана, прикреплена к α -цепи нековалентно
- β_2 -микроглобулин не полиморфен и кодируется генами, расположенными в 15 хромосоме
- Домен α_3 и β -цепь по структуре относятся к суперсемейству иммуноглобулинов
- Домены α_1 и α_2 образуют особую структуру – щель/бороздку Бьоркмана

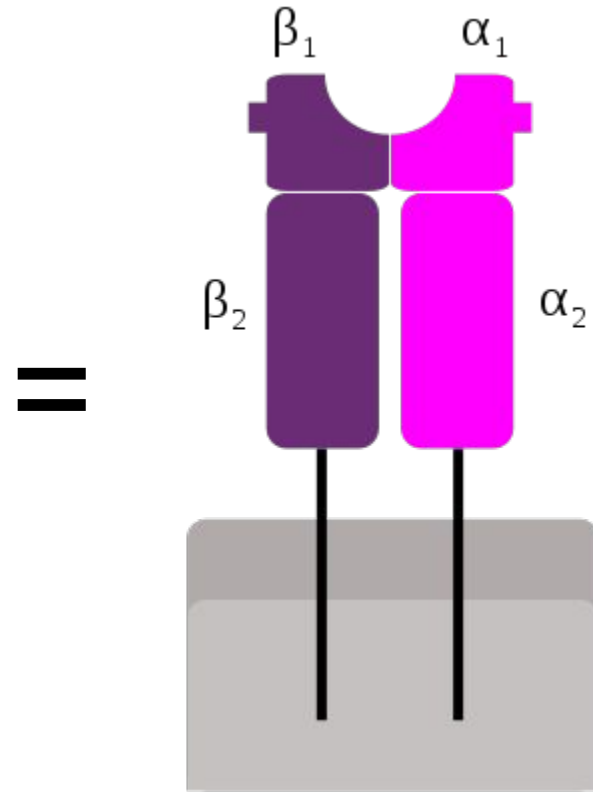
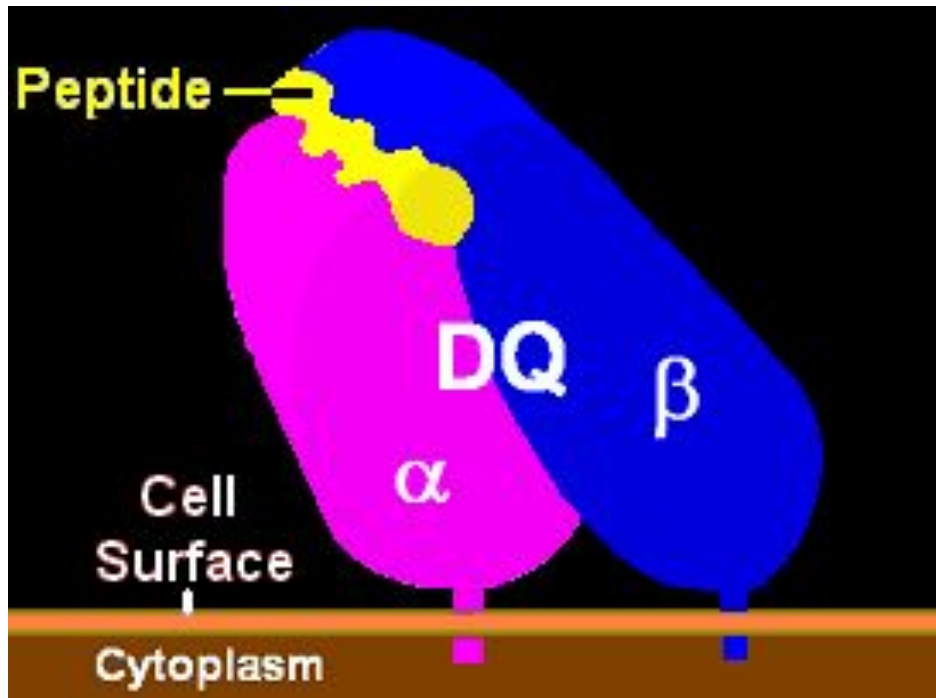
Локализация белковых продуктов генов МНС I

- Продукты генов МНС I класса экспрессируются (располагаются) **на мембранах ВСЕХ соматических клеток.**
- **Исключение** составляют **эритроциты** (лишены ядра) и **клетки ворсинчатого трофобласта** (обеспечение толерантности к плоду; на трофобласте экспрессированы неклассические молекулы МНС I).

Схема расположения генов системы HLA



Строение молекулы МНС II



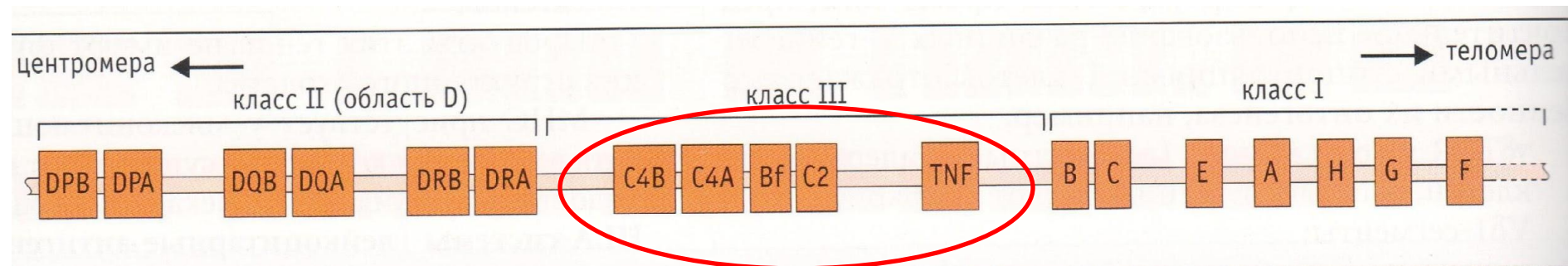
Продукты генов МНС II

- Располагаются на клеточной мембране (трансмембранный гликопротеин)
- Представляют из себя гетеродимер (белок состоит из 2 разных субъединиц)
- α -цепь и β -цепь заякорены в мембране и включает в себя по 2 домена (α_1 , α_2 и β_1 , β_2 , соответственно)
- Домен α_2 и β_2 по структуре относятся к суперсемейству иммуноглобулинов
- Домены α_1 и β_1 образуют особую структуру – щель/бороздку Бьоркмана

Локализация белковых продуктов генов МНС II

- Продукты генов МНС II класса постоянно экспрессируются **на мембранах антигенпредставляющих клеток** (дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты).
- Молекулы МНС II могут присутствовать на мембранах нейтрофилов, тучных клеток, базофилов, эозинофилов, при стимуляции появляются на эпителии и эндотелии.

Схема расположения генов системы HLA



MHC III

Гены, относящиеся к региону **MHC III** кодируют:

- Некоторые **компоненты комплемента** (C2, C4)
- **Белки теплового шока**
- Цитокины семейства **факторов некроза опухоли (ФНО)**

Продукты этих генов **не полиморфны** и не имеют прямого отношения ни к гистосовместимости, ни к презентации антигена

Щель Бьоркмана

предназначена для встраивания
в нее антигенного пептида

У МНС I класса

- Образована доменами α_1 и α_2
- **Закрытая** («вмятина»)
- Вмещает пептид размером 8-10 а.о.
- Встраиваемый пептид имеет **эндо**генное происхождение

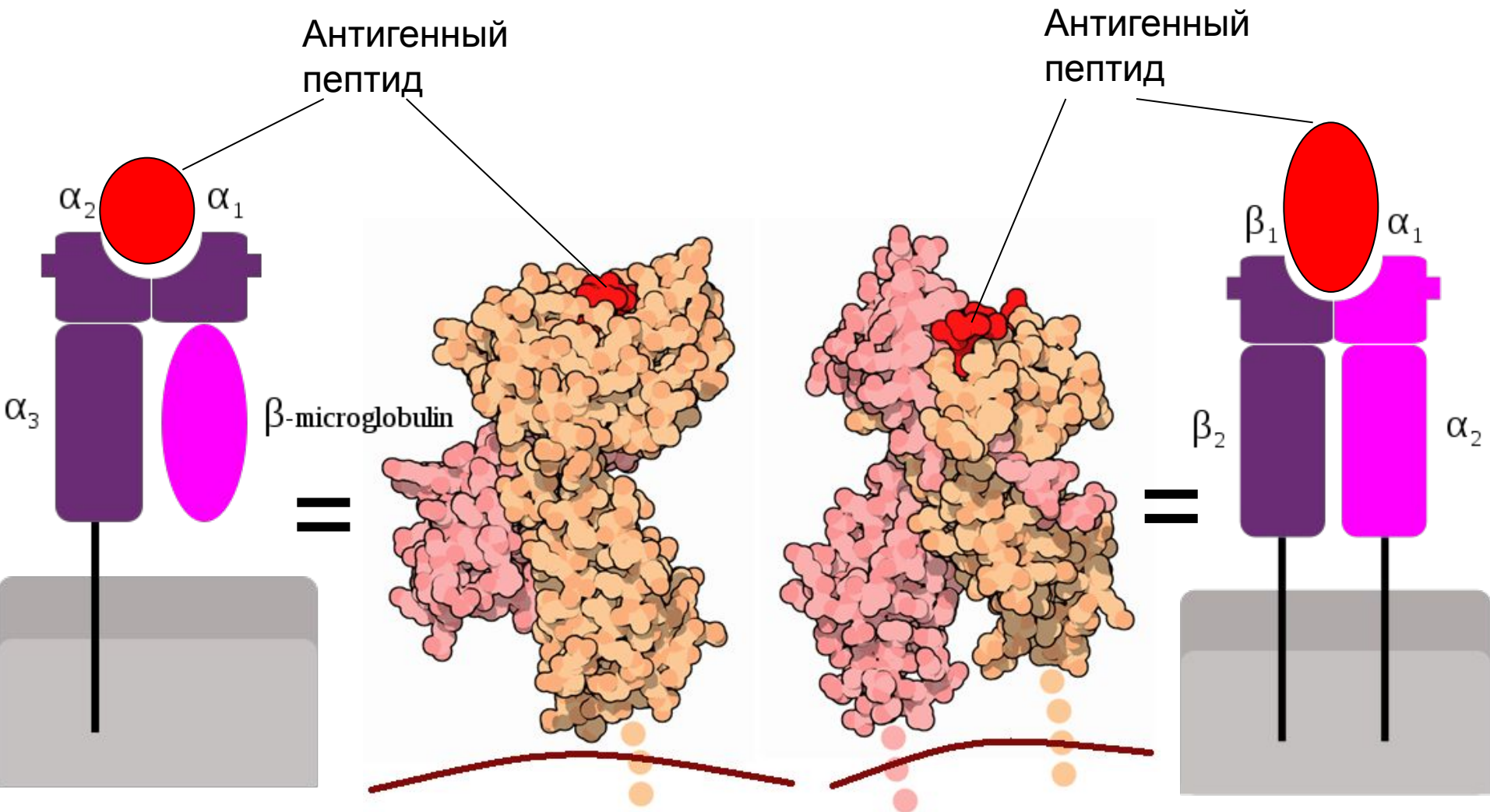
У МНС II класса

- Образована доменами α_1 и β_1
- **Открытая** («канавка»)
- Вмещает пептид размером 12-25 а.о.
- Встраиваемый пептид имеет **экзо**генное происхождение

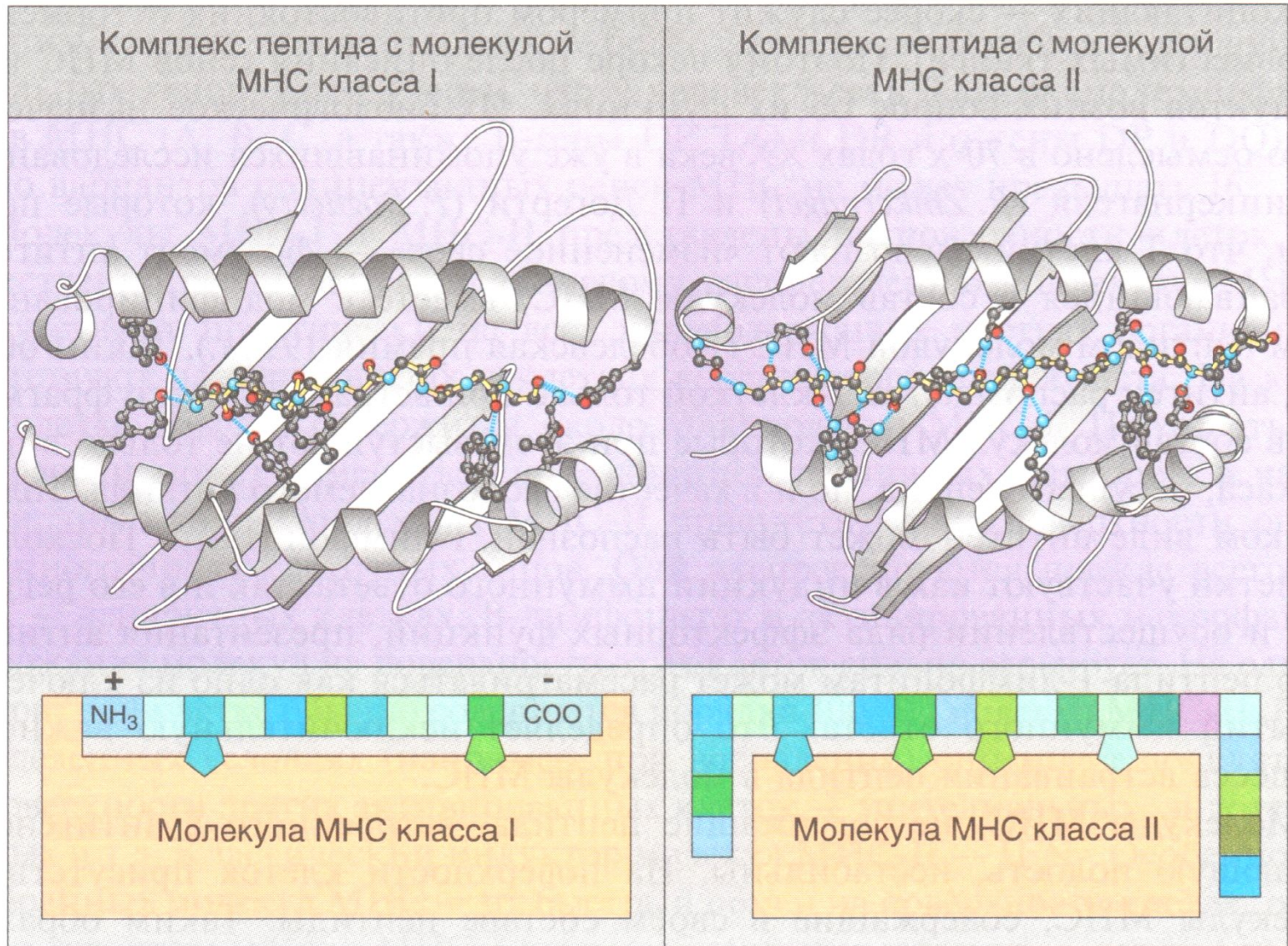
Полиморфизм генов HLA

	Генетический локус	Количество вариантов
Класс I	HLA-A	489
	HLA-B	830
	HLA-C	266
	HLA-E	9
	HLA-F	21
	HLA-G	23
Класс II	HLA-DRA	3
	HLA-DRB1	463
	HLA-DRB2-9	82
	HLA-DQA1	34
	HLA-DQB1	78
	HLA-DPA1	23
	HLA-DPB1	125
	DOA	12
	DOB	9
	DMA	4
	DMB	7
	TAP1	6
	TAP2	4
	Общее количество	2488

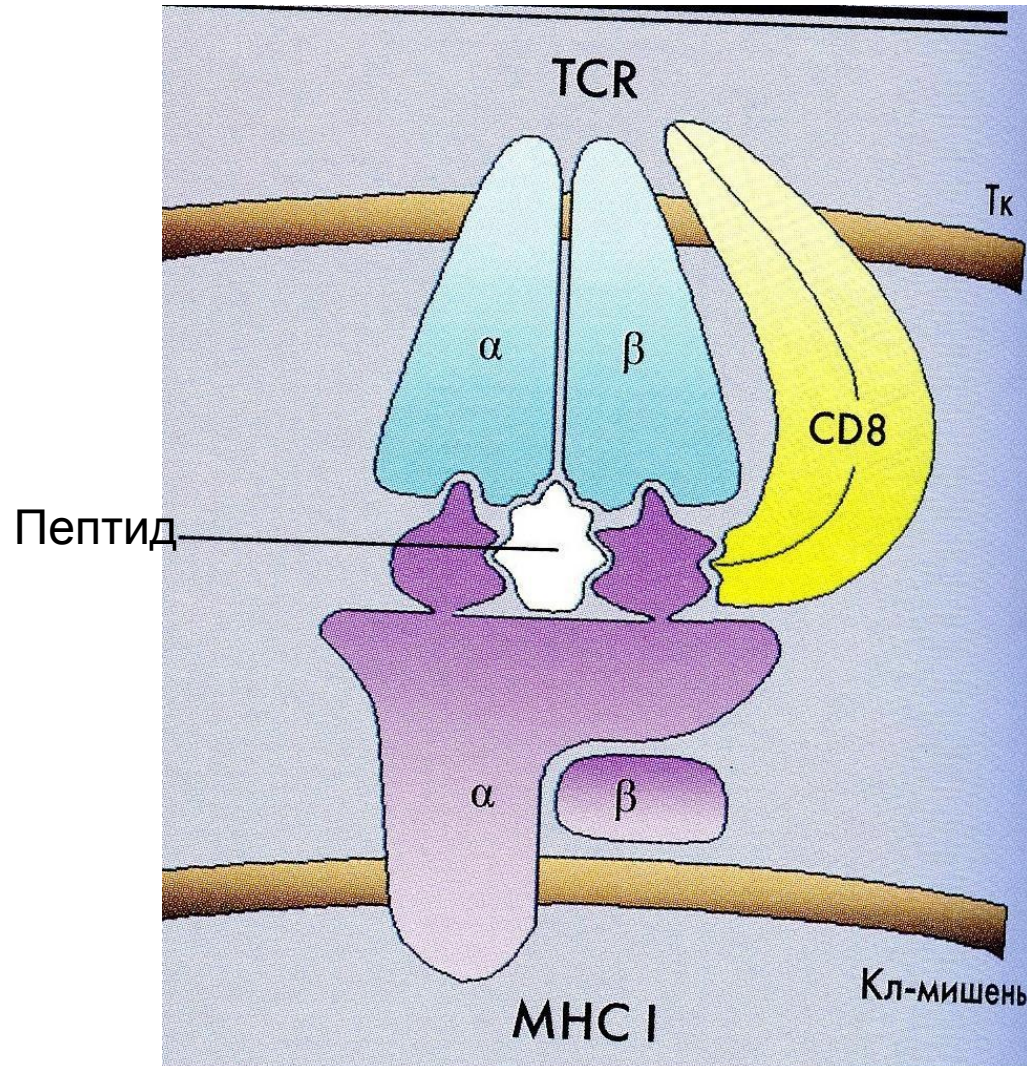
Молекулы МНС содержат антигенный пептид



Размещение антигенного пептида в щели Бьоркмана



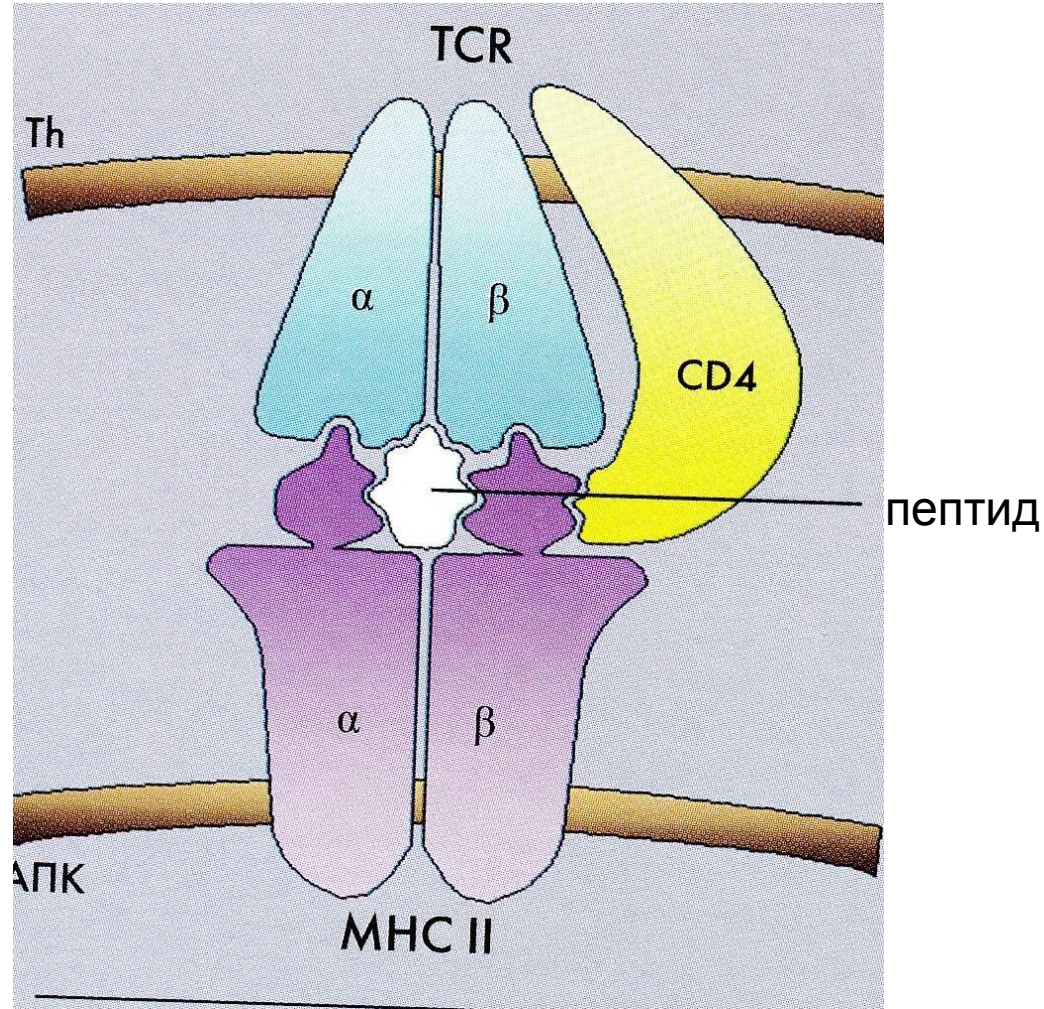
Презентация антигена молекулой МНС I



Тк – Т-киллер

TCR – Т-клеточный рецептор

Презентация антигена молекулой МНС II



Th – T-хелпер, APC – антигенпрезентирующая клетка, TCR – T-клеточный рецептор

Феномен двойного распознавания –

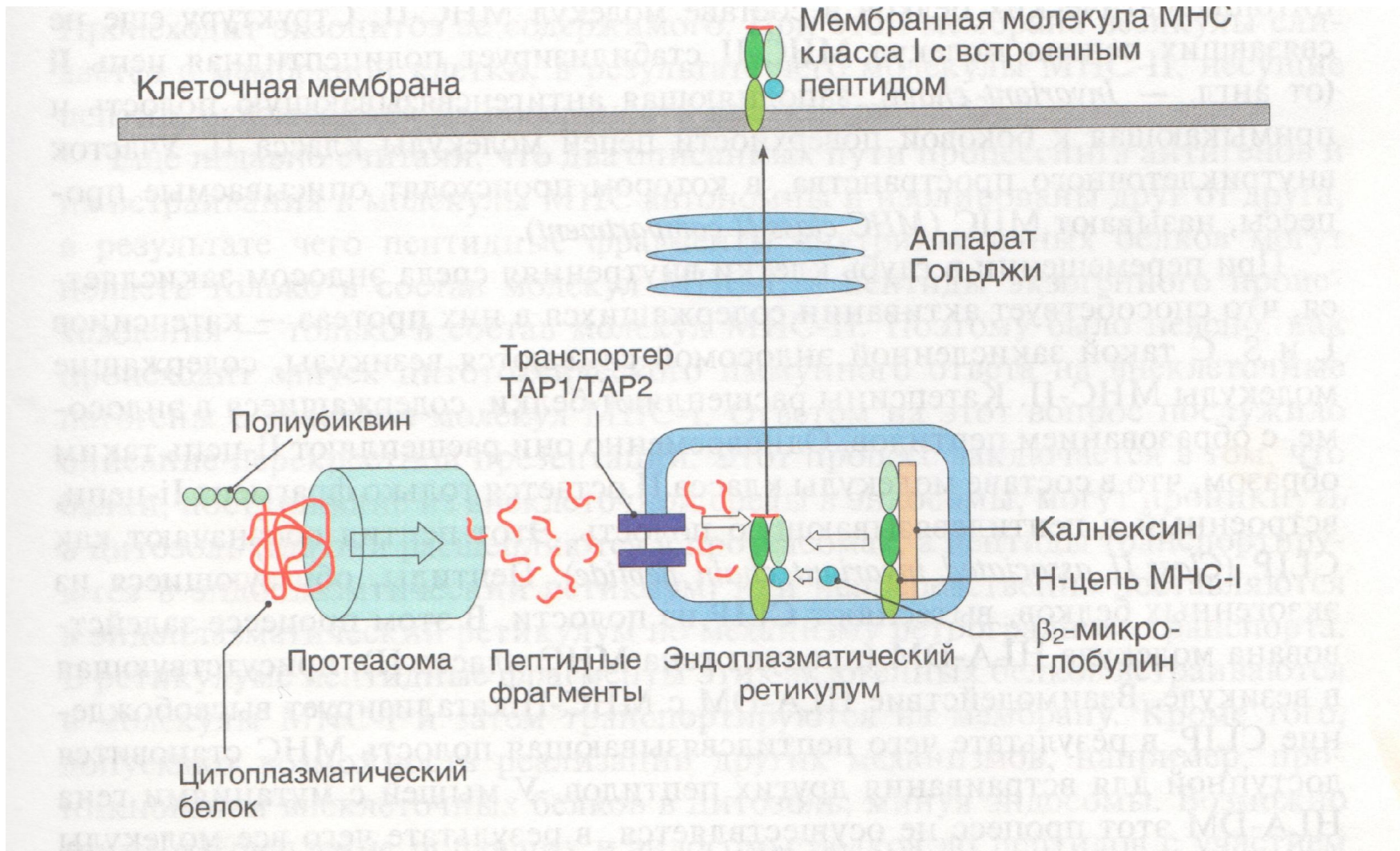
одновременное взаимодействие
(распознавание) Т-клеточного
рецептора (TCR) с антигенным
пептидом и молекулой МНС.

TCR распознает комплекс АГ+МНС

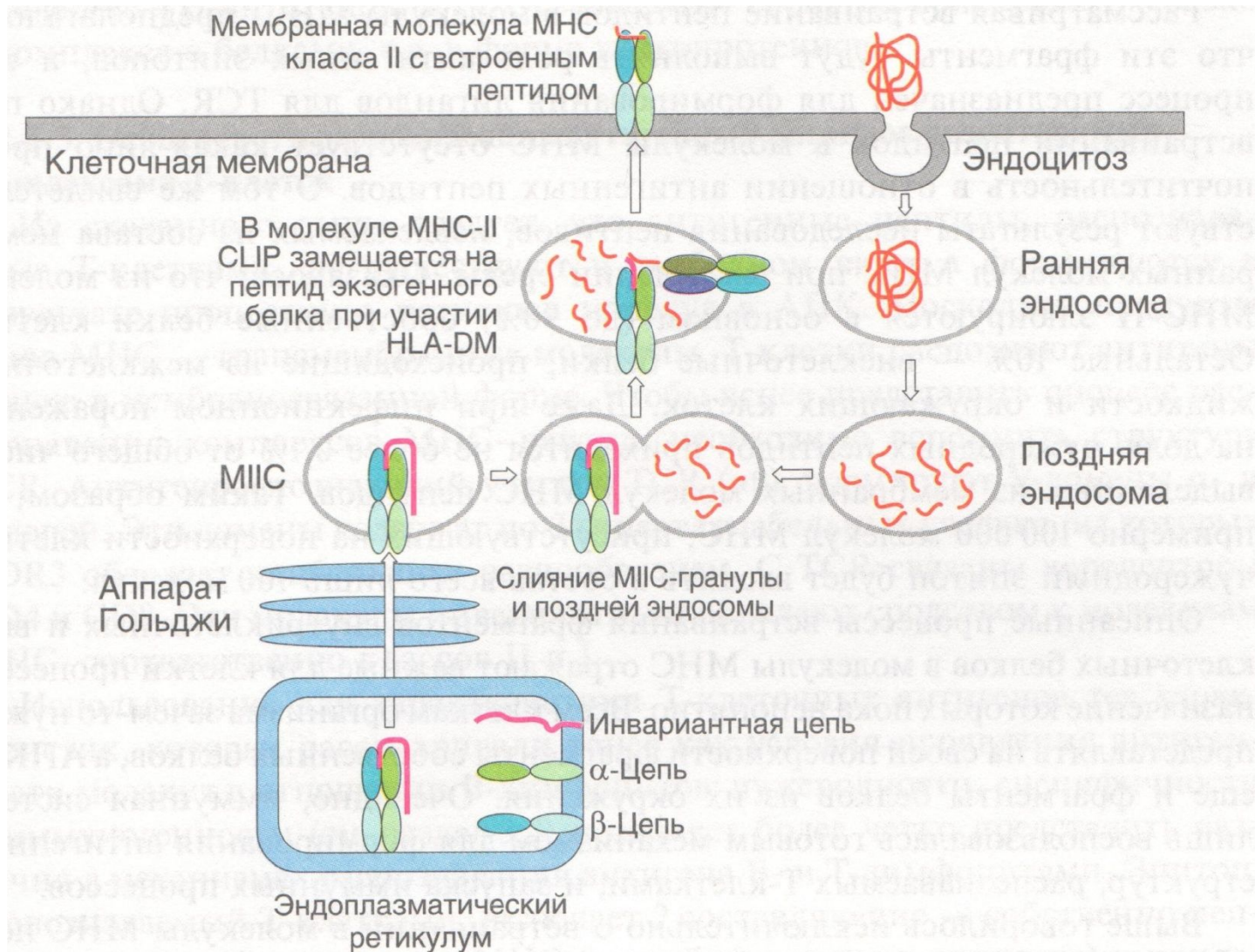
Процессинг антигена –

переработка антигена (расщепление на пептиды) и соединение с молекулой МНС

Процессинг АГ для МНС I



Процессинг АГ для МНС II



Типирование по HLA

Принципиально выделяют 2 подхода:

- **Фенотипирование** (определение на уровне белковых продуктов на клетках): серологические методы, проточная цитофлюориметрия.
- **Генотипирование** (определение на уровне генов): полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Ассоциация с некоторыми патологиями

Болезнь	Связанный аллель	Относительный риск
Анкилозирующий спондилит	B27	90
Синдром Гудпасчура	DR2	16
Чувствительность к глютену	DR3	12
Наследственный гемохроматоз	A3	93
	B14	23
	A3/B14	90
Сахарный диабет типа 1	DR4/DR3	20
Рассеянный склероз	DR2	5
Злокачественная миастения	DR3	10
Болезнь Рейтера	B27	37
Ревматоидный артрит	DR4	10
Системная красная волчанка	DR3	5

Основные физиологические функции ГКГ (повтор)

- Обеспечение **взаимодействия клеток** организма
- Обеспечение **процессинга и презентации антигенных пептидов** – индукторов и мишеней иммунного ответа
- **Распознавание** собственных, измененных собственных и чужеродных клеток => **запуск и реализация иммунного ответа** против носителей генетической чужеродности
- Поддержание иммунологической **толерантности** (в том числе во время беременности)
- Участие в позитивной и негативной **селекции Т-лимфоцитов**
- Создание генетического разнообразия и обеспечение выживаемости вида

Спасибо за внимание.