



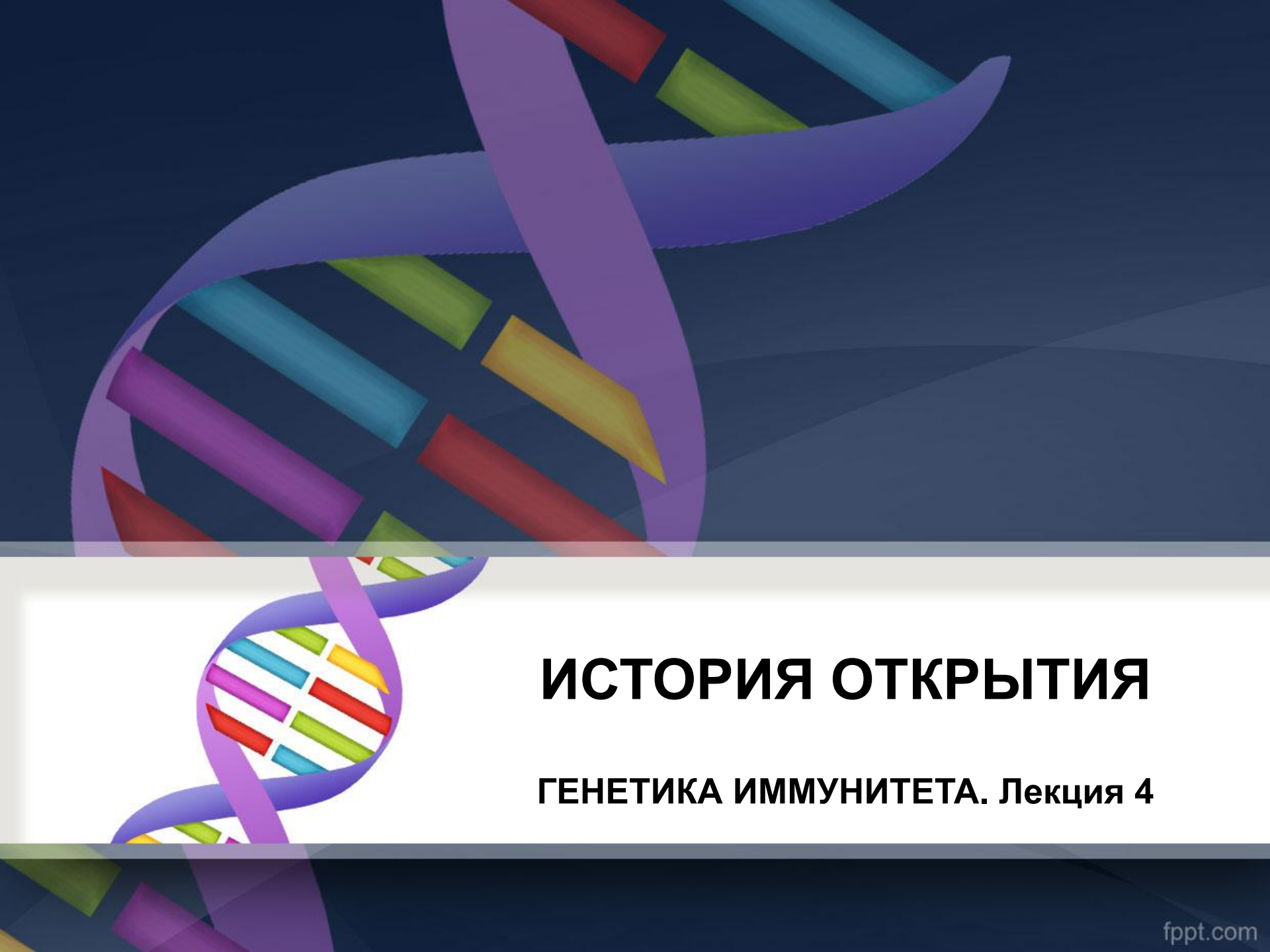
ГЕНЕТИКА ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

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

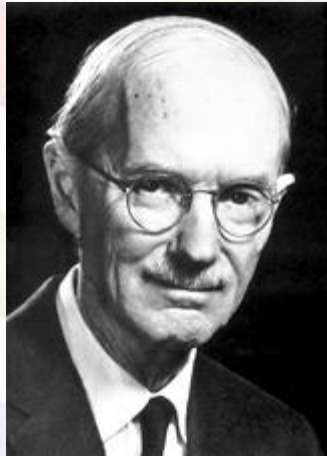
ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4

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 Бенацерраф

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*



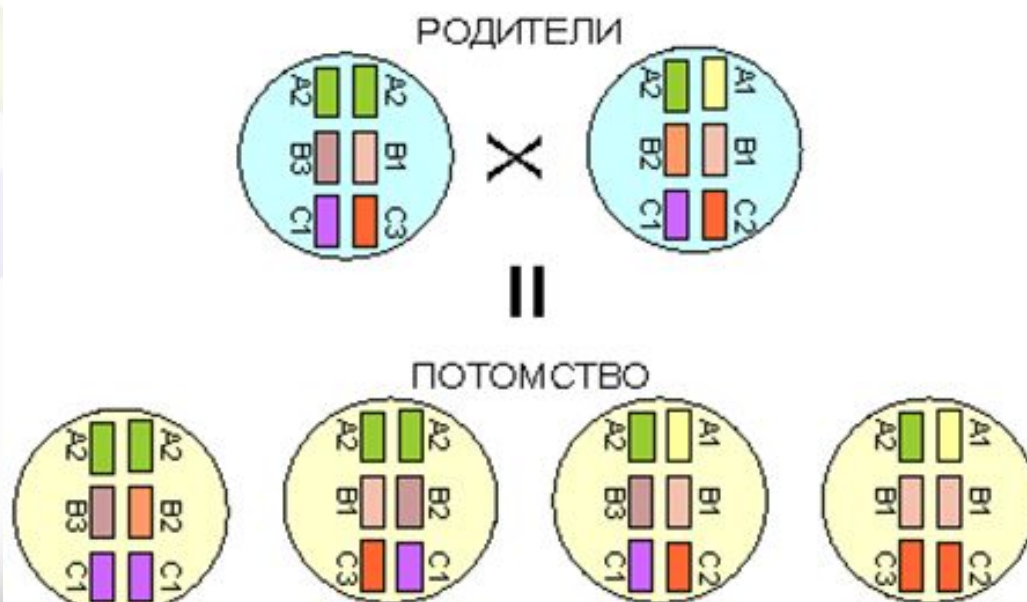
ХАРАКТЕРИСТИКИ МНС

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4

Характеристики комплекса

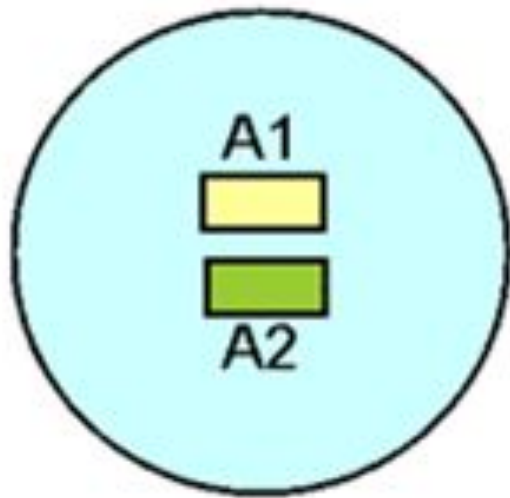
Гены комплекса МНС (в отличие от генов TCR и Ig) не подвергаются рекомбинации.

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



Характеристики комплекса: ПОЛИМОРФИЗМ

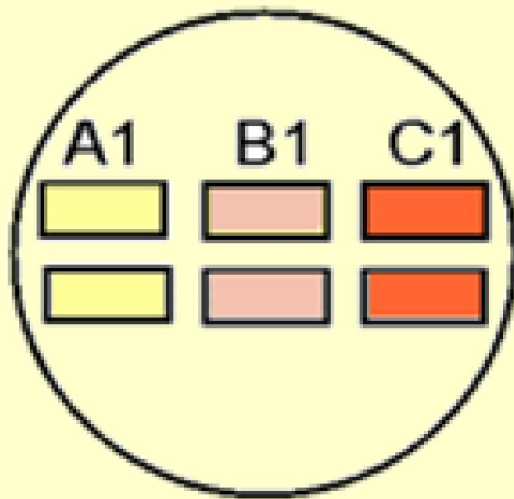
Полиморфизм



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**

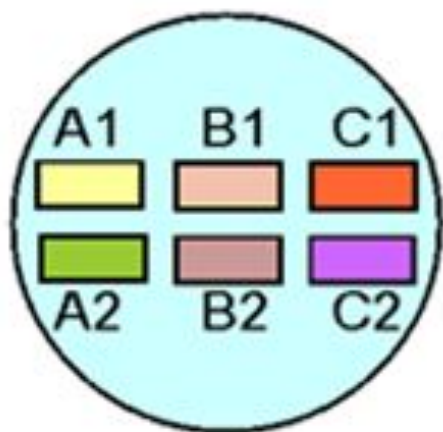
Характеристики комплекса: ПОЛИГЕННОСТЬ и ПОЛИМОРФИЗМ

Система HLA, включает гены

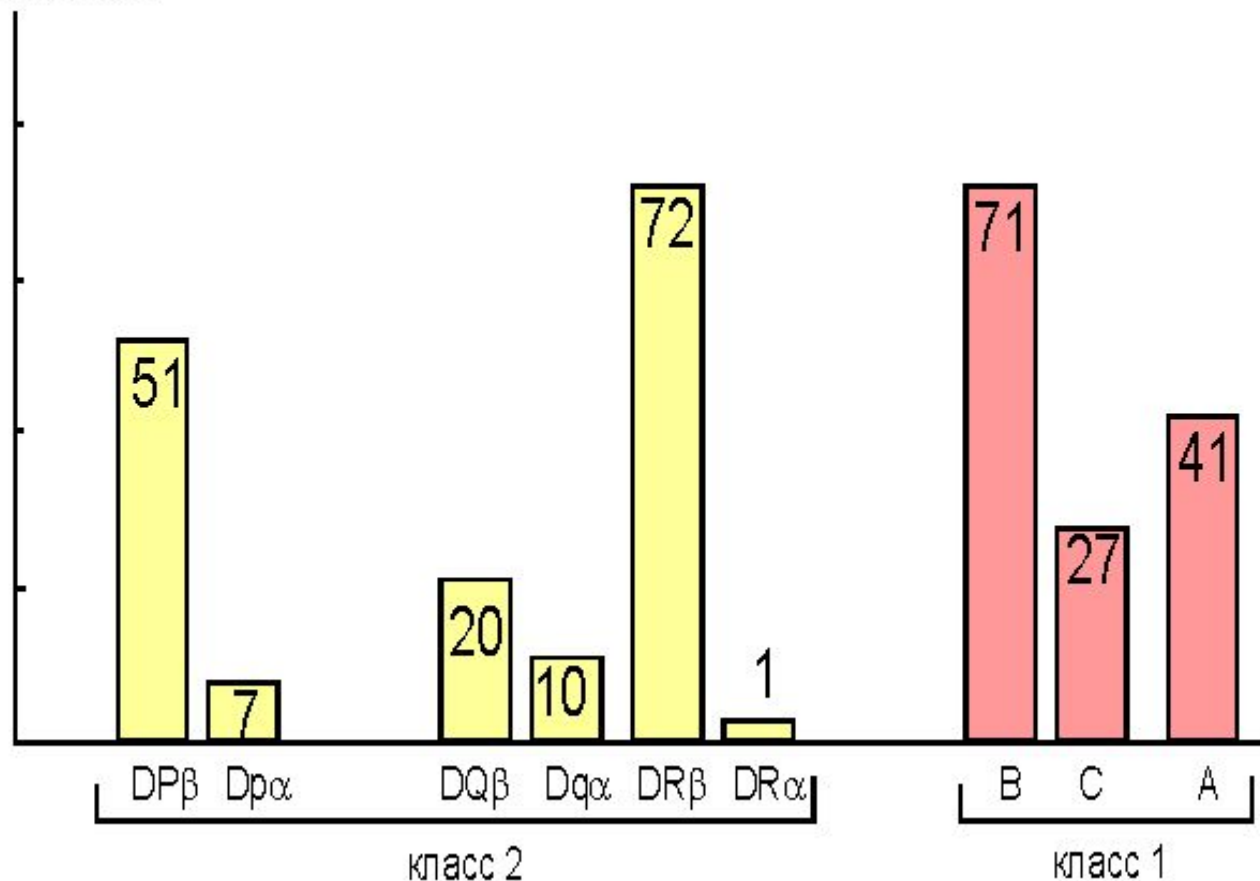
1 класса: A, B, C

2 класса: DR, DP, DG

Полиморфизм
и полигения



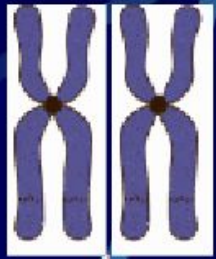
Число аллелей



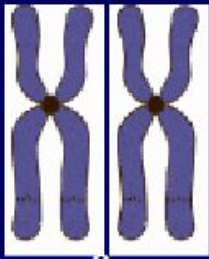


ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА МНС

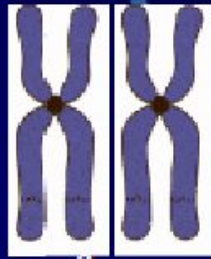
ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4



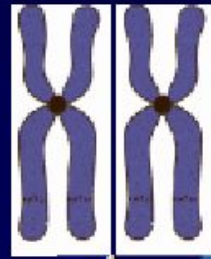
1



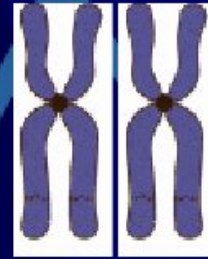
2



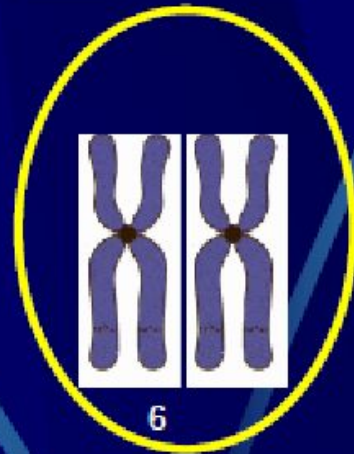
3



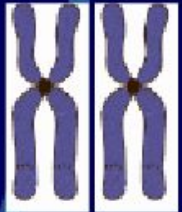
4



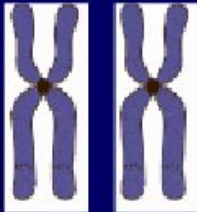
5



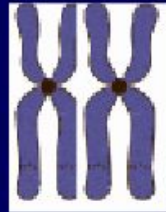
6



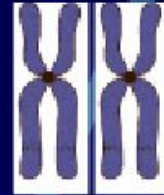
7



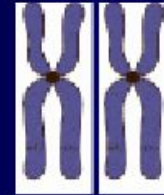
8



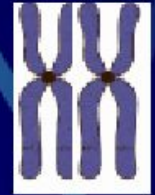
9



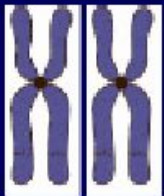
10



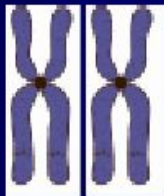
11



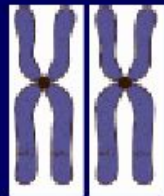
12



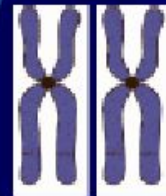
13



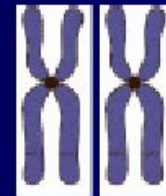
14



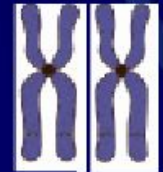
15



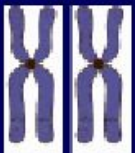
16



17



18



19



20



21



22

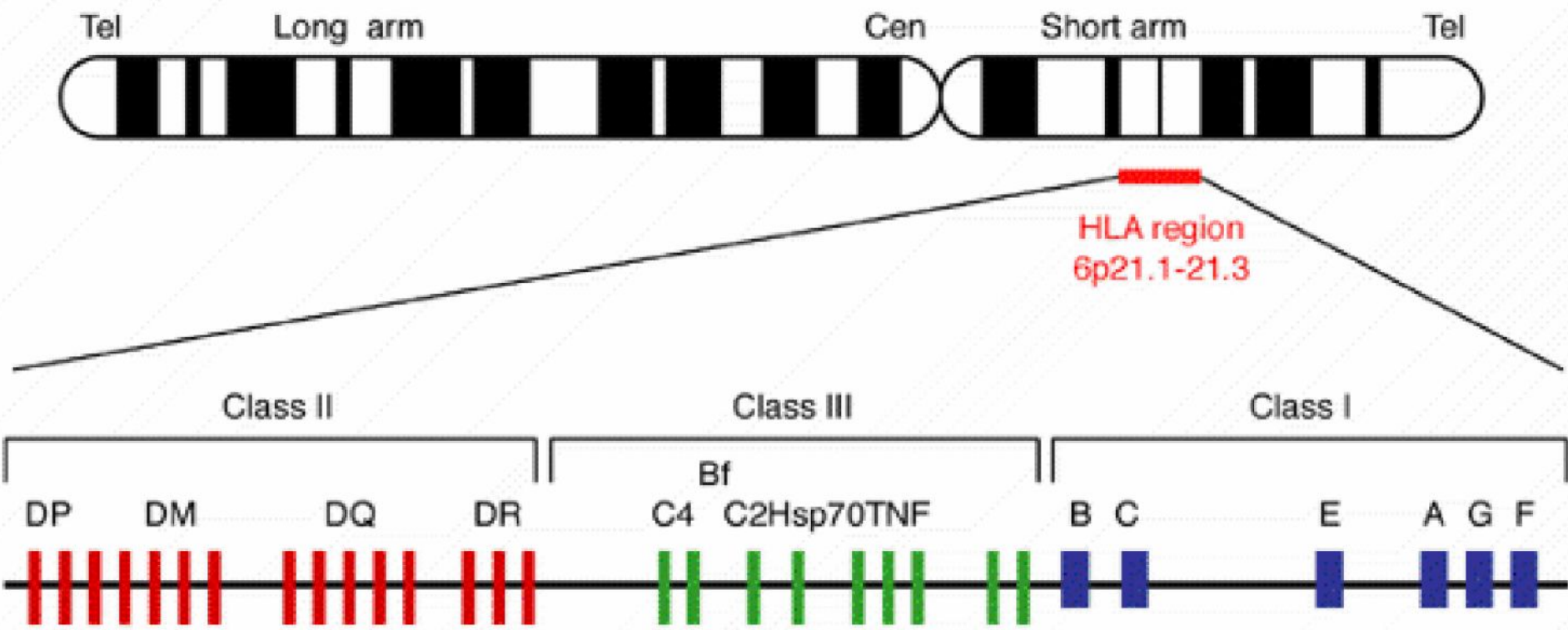


Y



X

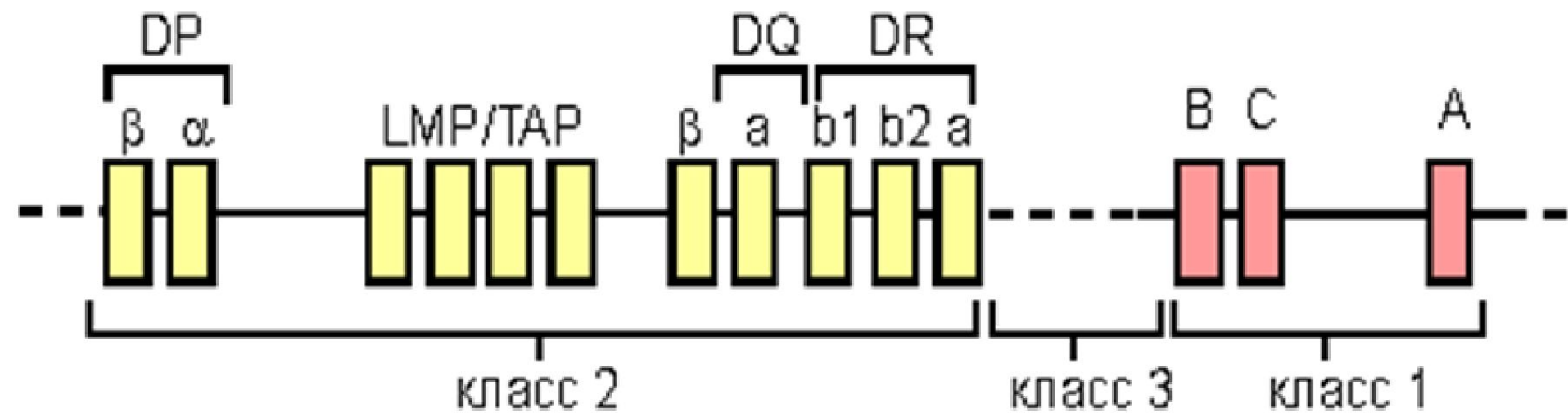
Chromosome 6



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

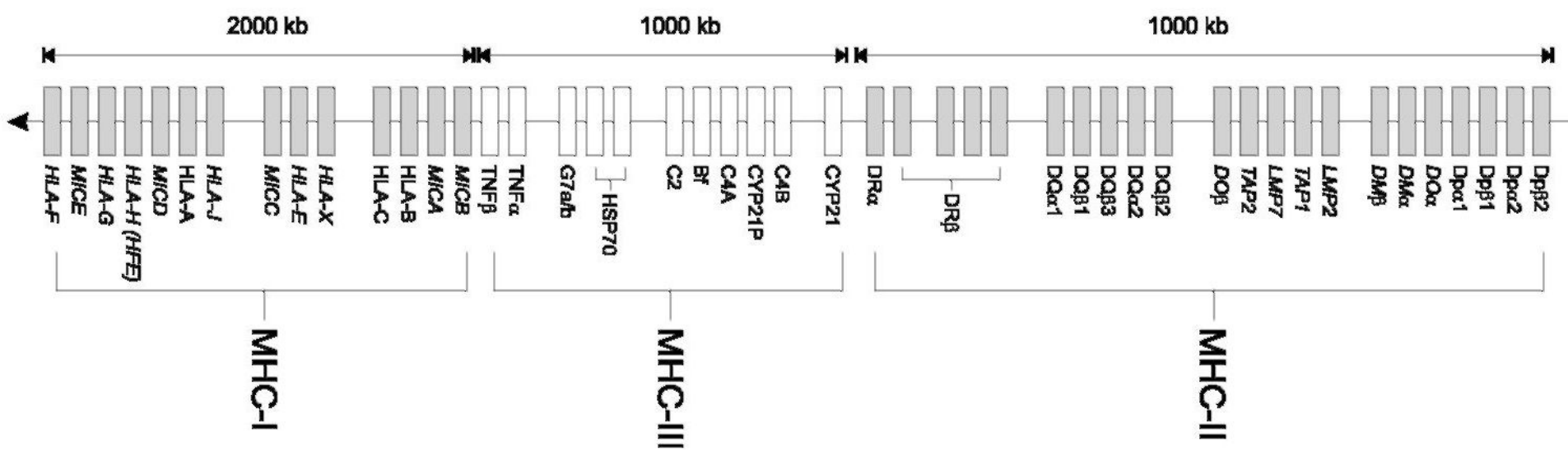
Three regions : HLA-I

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.



МНС-I класс

Гены групп HLA-A, HLA-B и HLA-C кодируют молекулы МНС класса I.

МНС-II класс

Гены групп HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR кодируют молекулы МНС класса II.

МНС-III обозначает область между МНС-I и МНС-II, здесь картированы гены, кодирующие некоторые компоненты системы комплемента (C4a и C4b, C2, фактора В), цитокинов - (TNF-α и лимфотоксина), 21-гидроксилазы (фермента, участвующего в биосинтезе стероидных гормонов) и др.

Неклассические гены не принадлежат ни к одному из классов МНС. Описано 6 таких генов в области расположения генов МНС-I (E, F, G, H, J, X), и 6 - в области МНС-II (DM, DO, CLIP, TAP, LMP, LNA)

хромосома 6

HLA

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

класс II

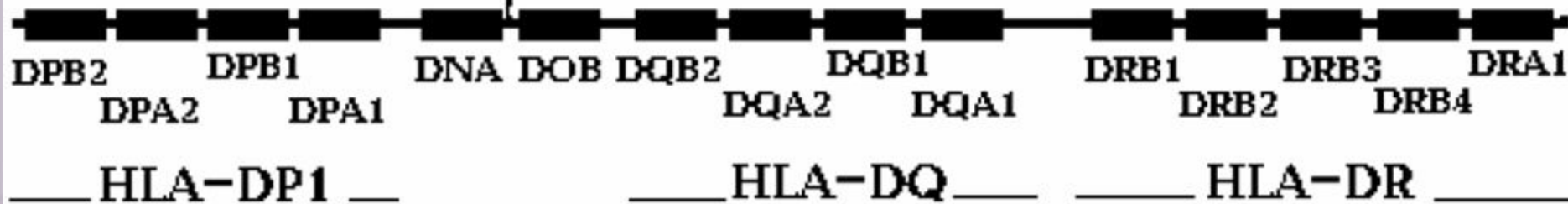
класс III

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

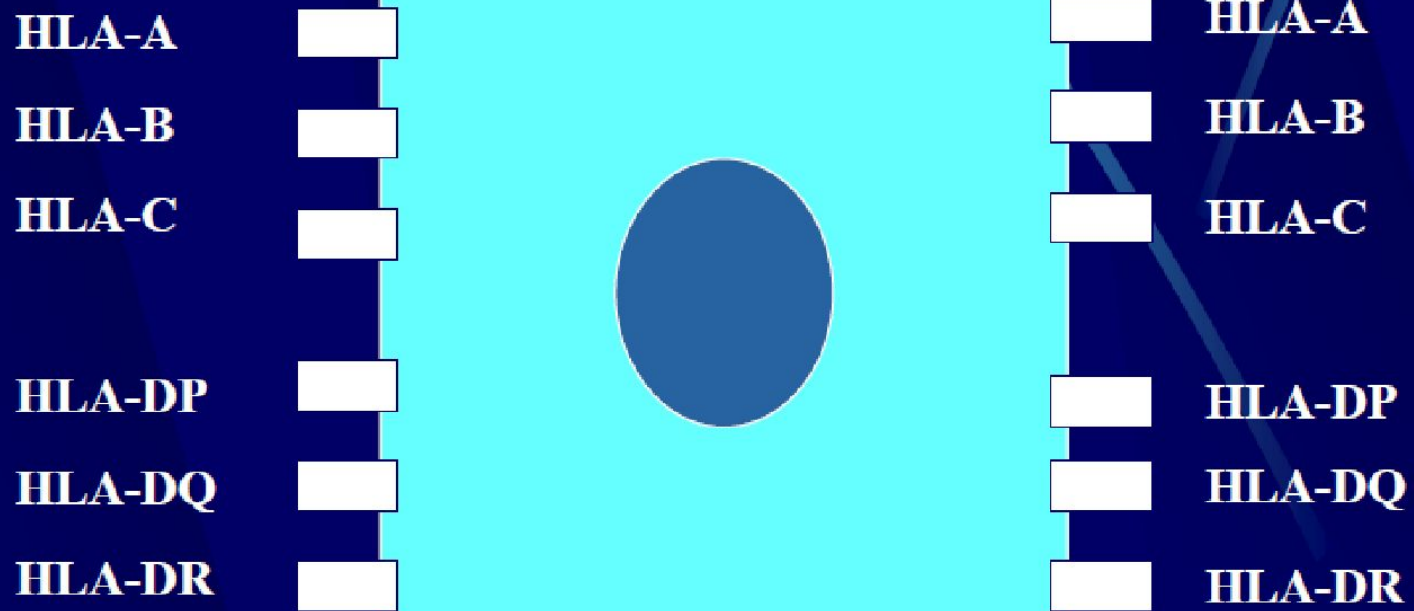




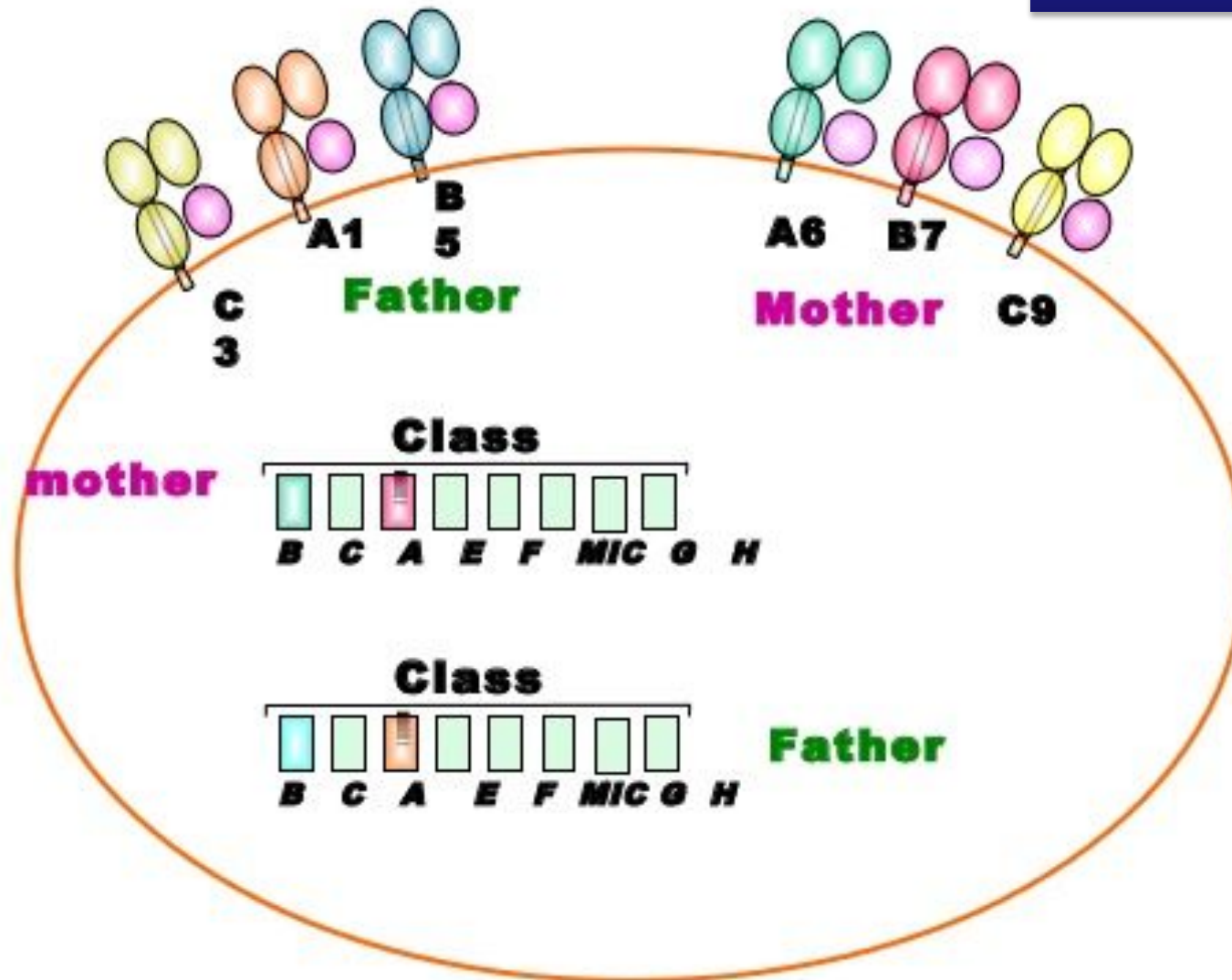
НАСЛЕДОВАНИЕ МНС

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4

Экспрессия на мембране клетки



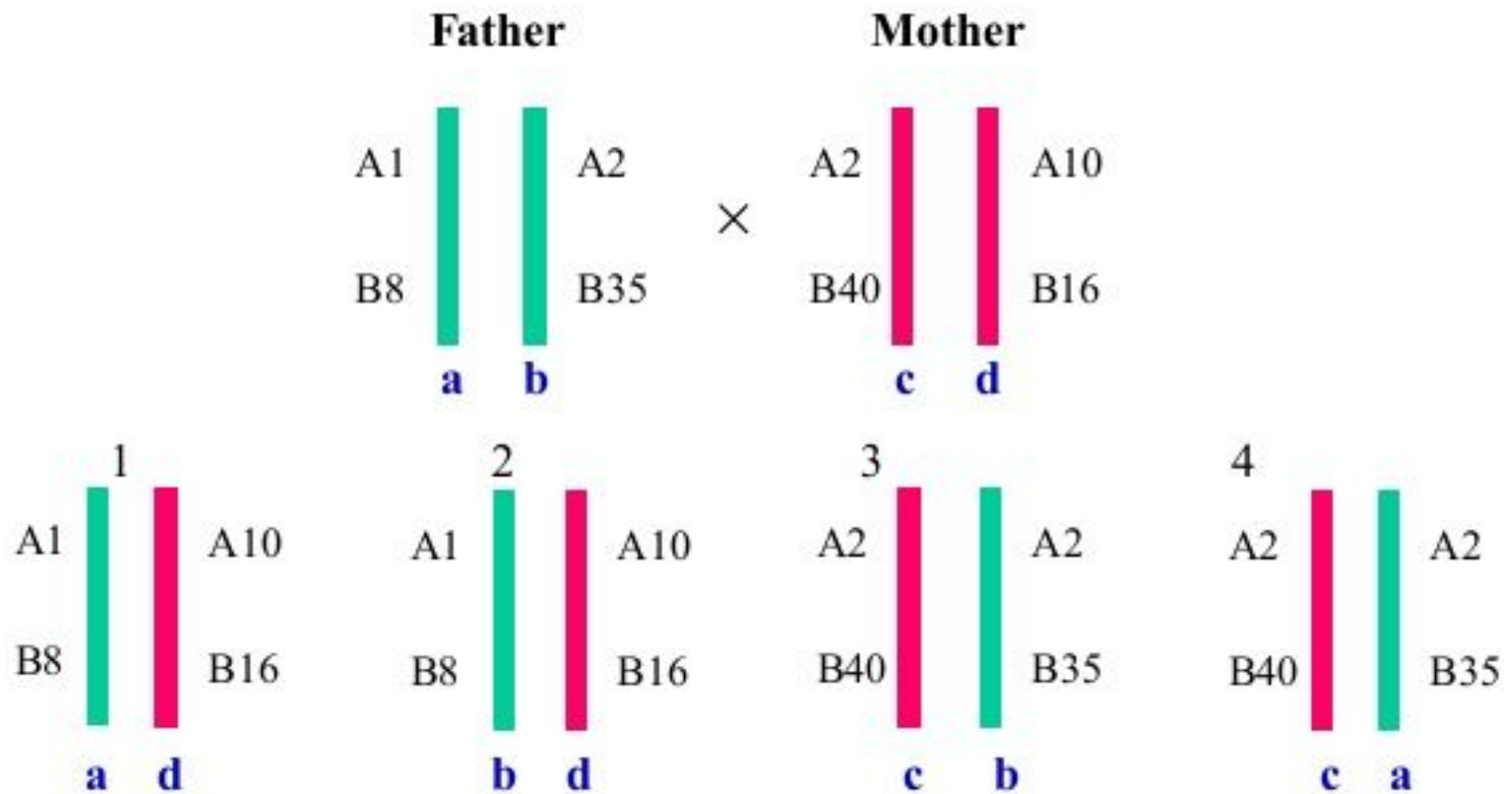
Гены МНС кодоминантны, т.е. одновременно экспрессируются гены материнской и отцовской хромосом. Генов МНС-I по 3 (А, В, С) в каждой из гомологичных хромосом, генов МНС-II - также по 3 (DP, DQ, DR); следовательно, если у матери и отца нет одинаковых аллелей, то каждый человек имеет как минимум 12 различных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



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

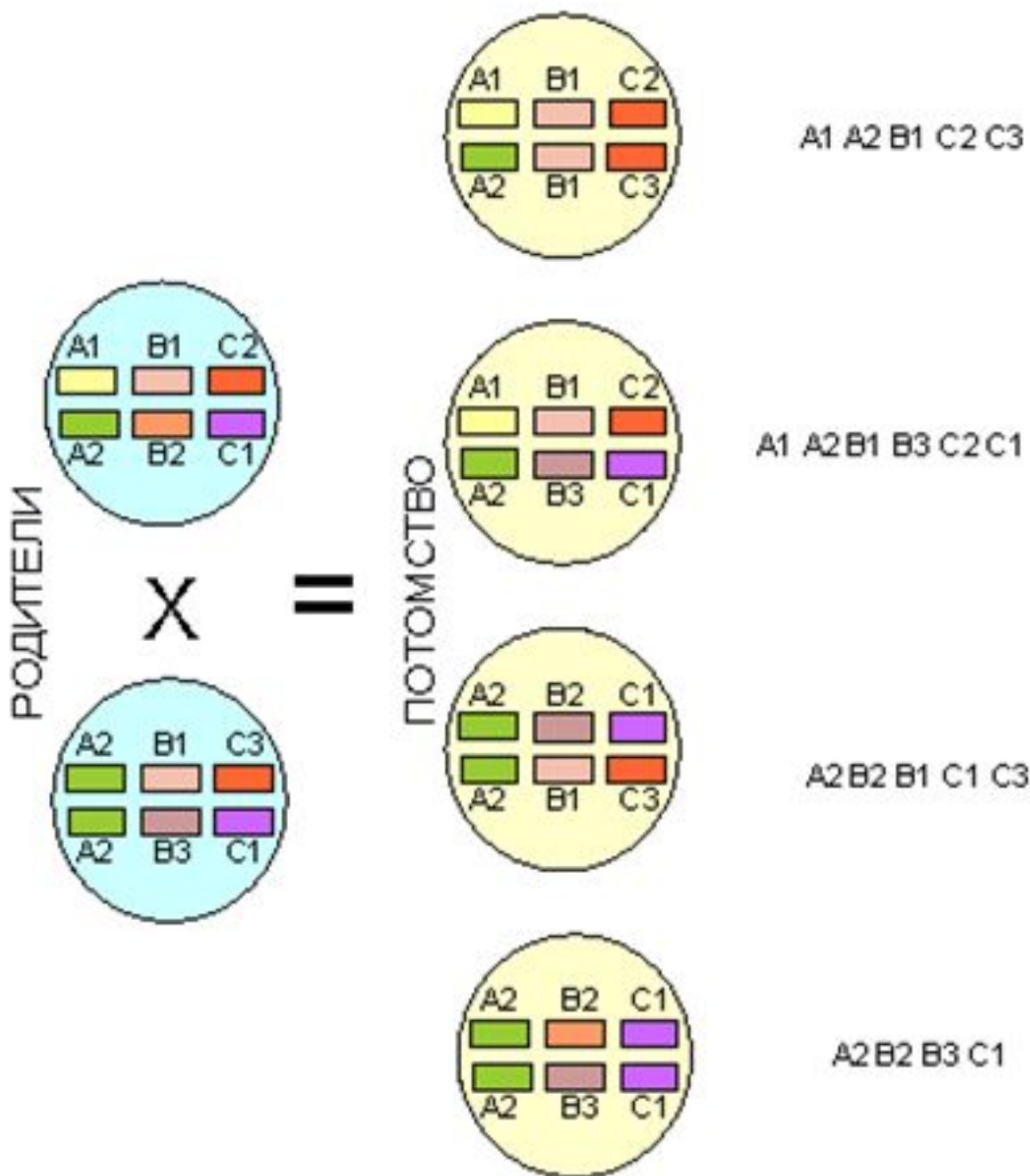
(2) Haplotype

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**

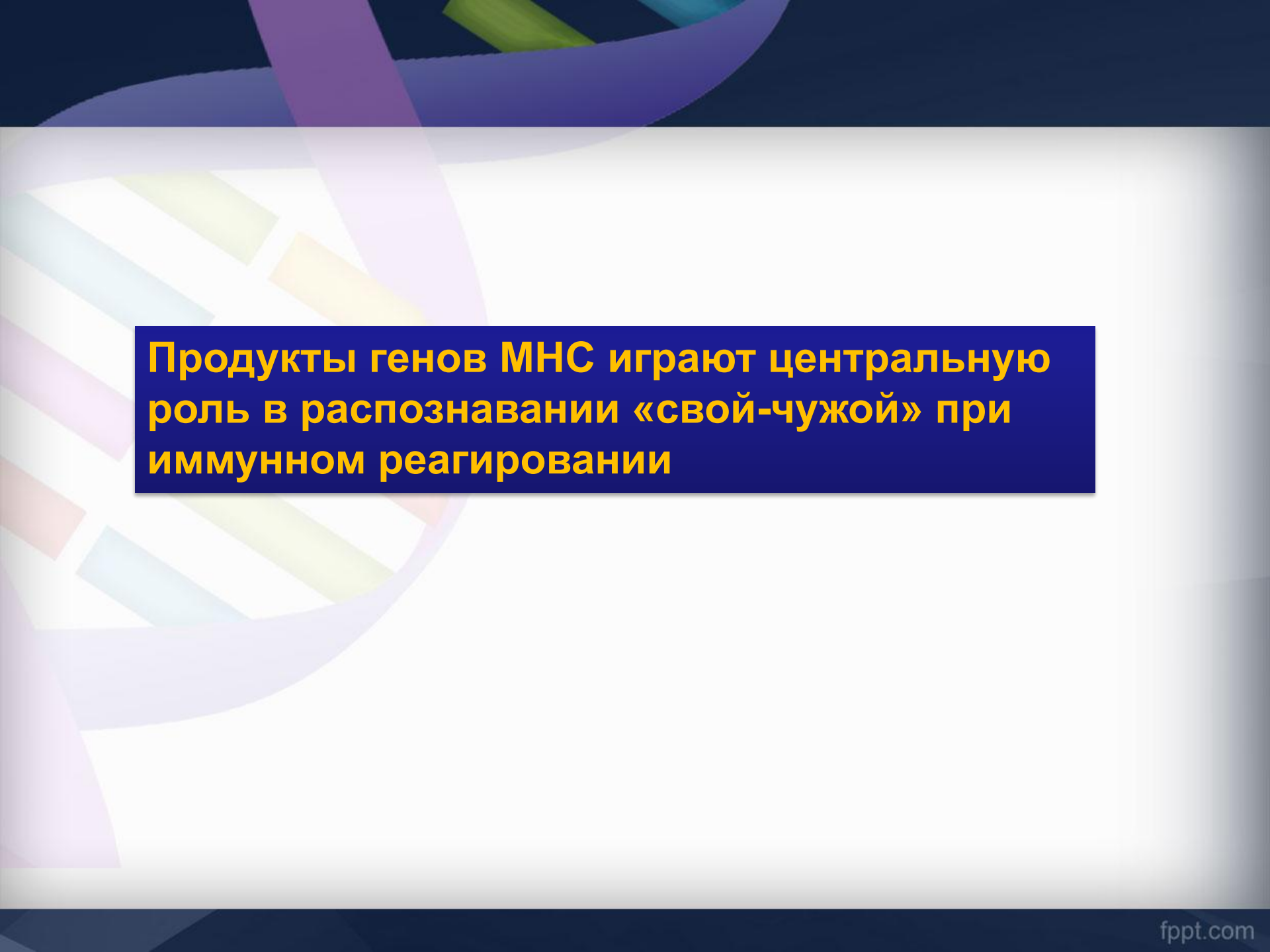
Number of antigens/alleles

Динамика открытия новых
антигенов/аллелей HLA



Year

© SGE Marsh 04/02

A stylized, colorful illustration of a DNA double helix structure. The helix is composed of thick, curved bands in shades of purple, blue, green, and yellow, set against a dark blue background. The helix is positioned on the left side of the slide, with its arms extending towards the center.

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

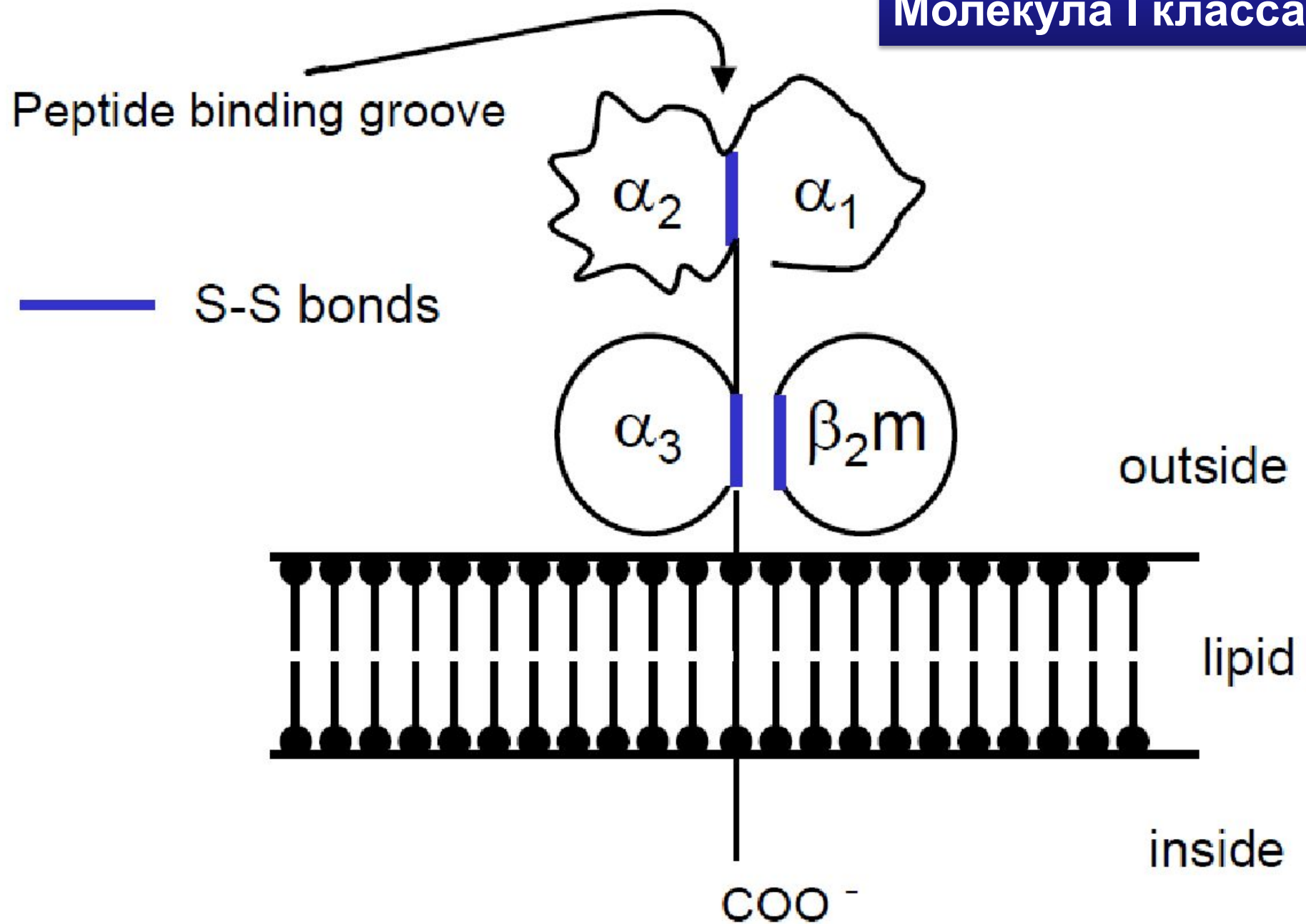
HLA-B1; HLA-B2; HLA-B3; ... HLA-B61

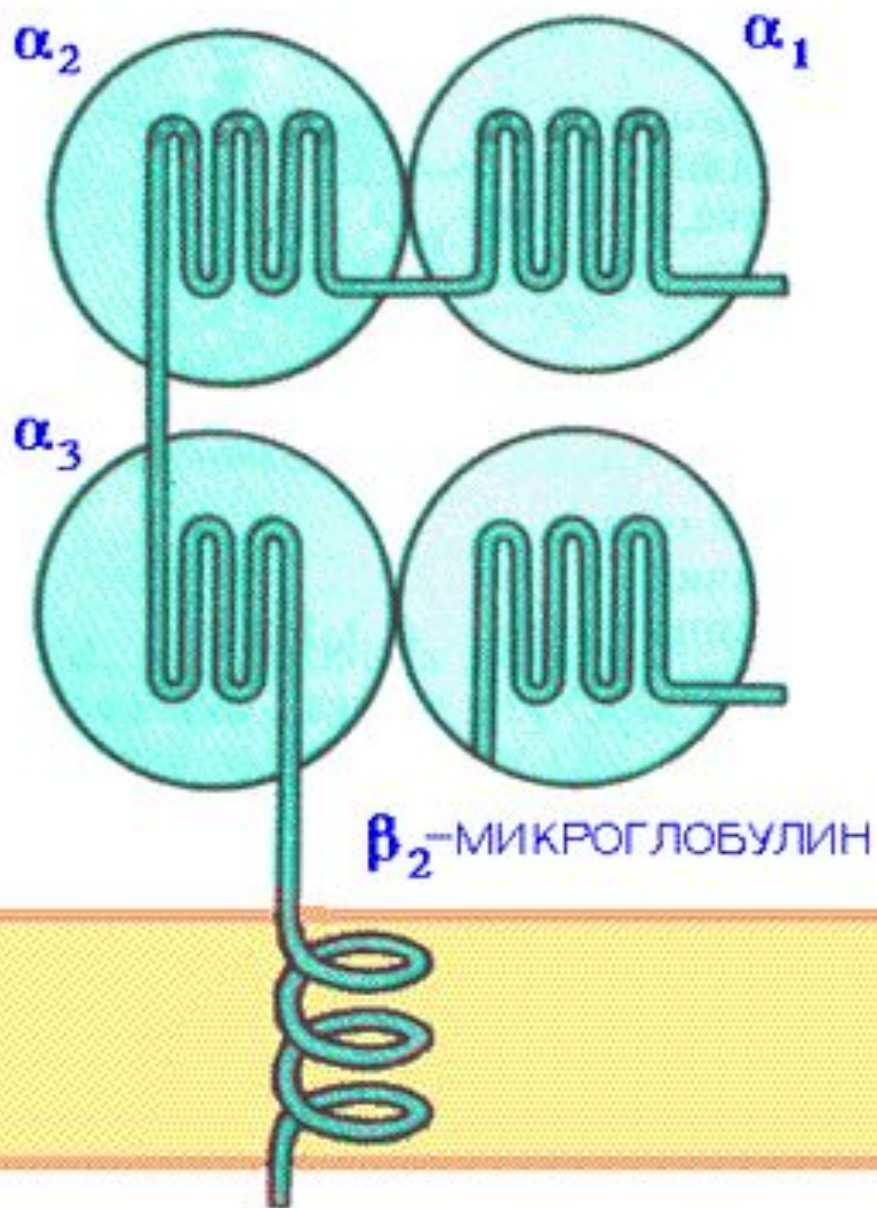


МНС I класса

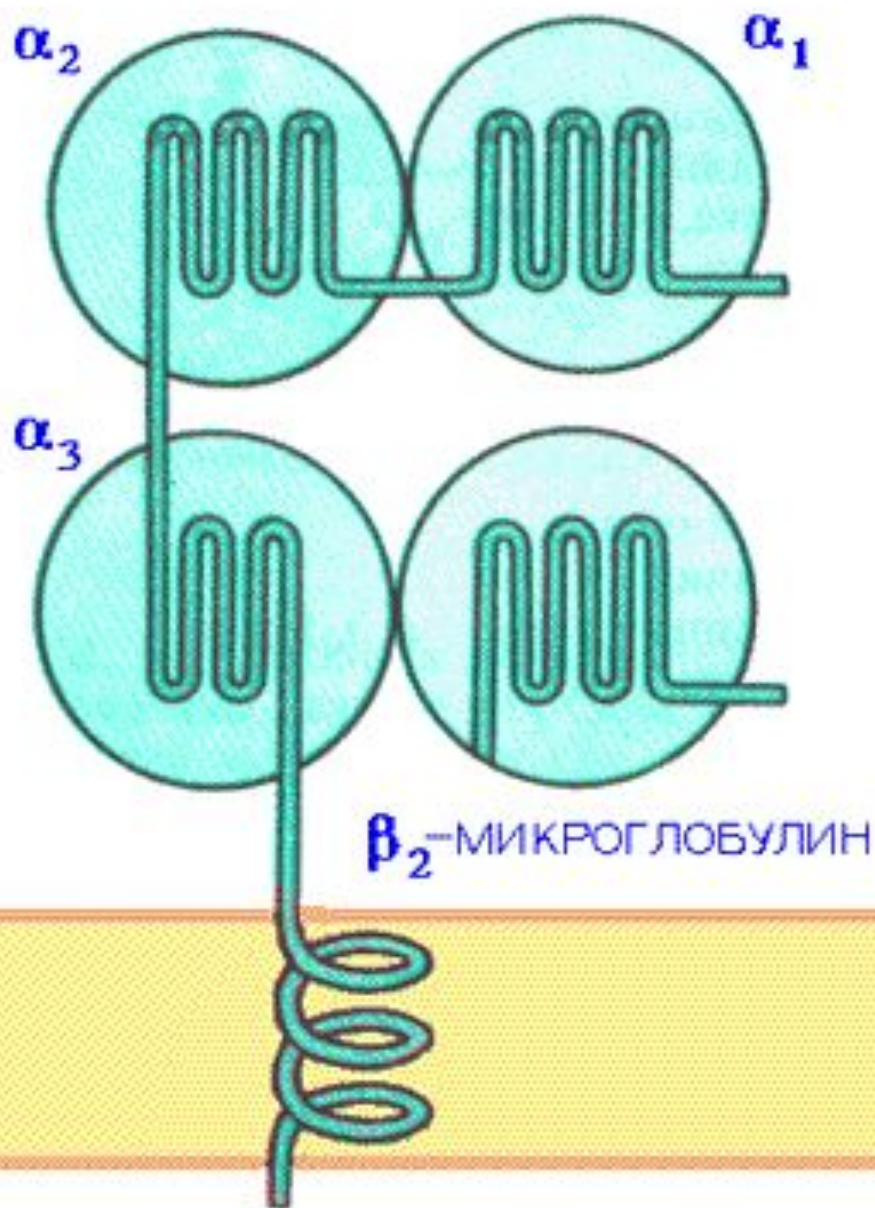
ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4

Молекула I класса

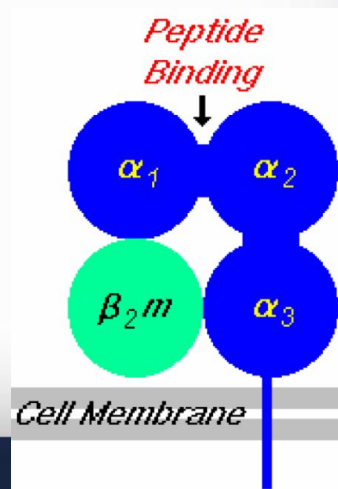




Молекула I класса состоит из 2-х цепей. Тяжелой α -цепи и легкой β_2 -микроглобулина

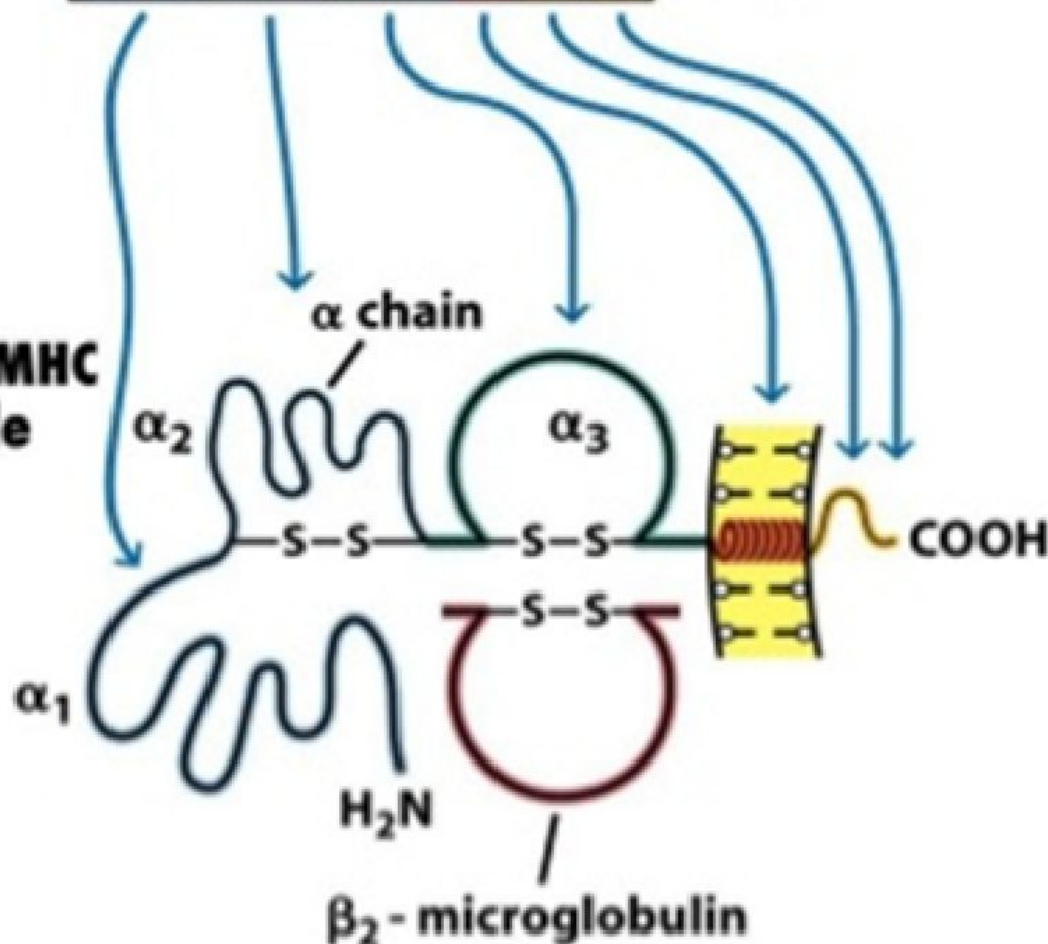


α -цепь, включает три фрагмента: внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический. Внеклеточный содержит 3 домена - α_1 , α_2 и α_3 . Связывание антигенного пептида происходит в щели, образованной α_1 - и α_2 -доменами.





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

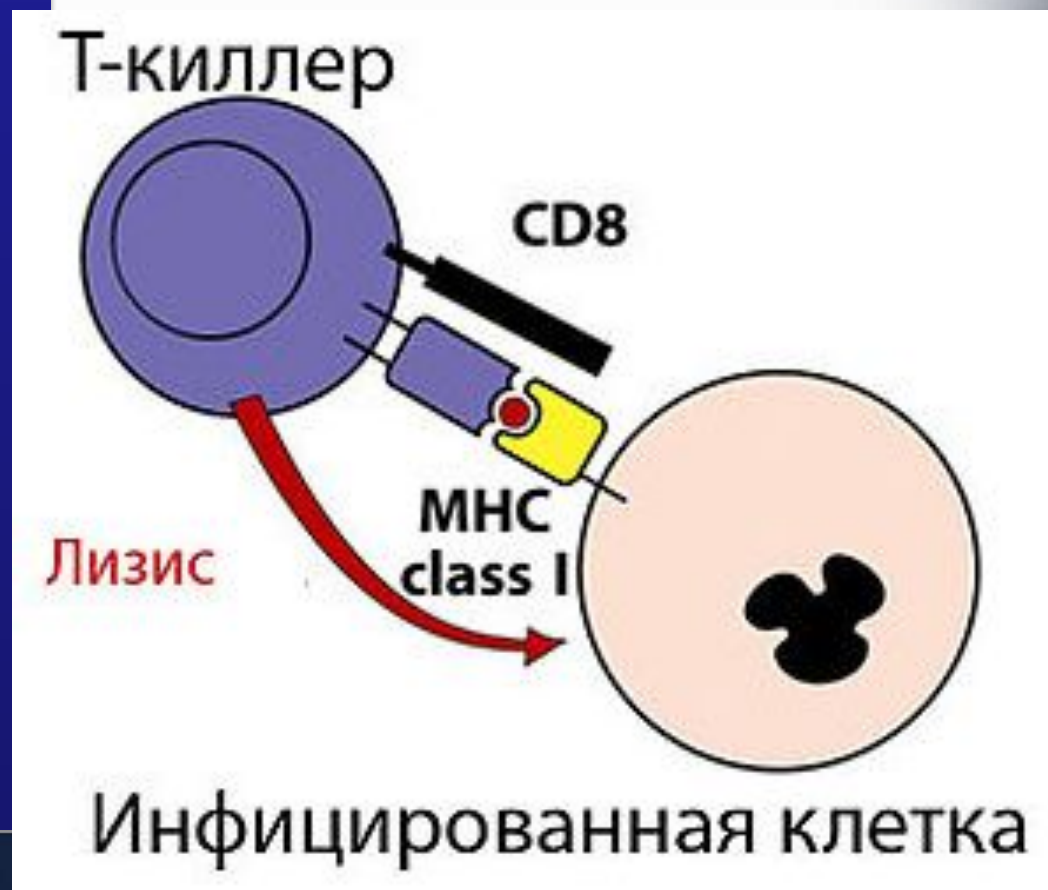
Экспрессия и функции МНС 1 класса

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.



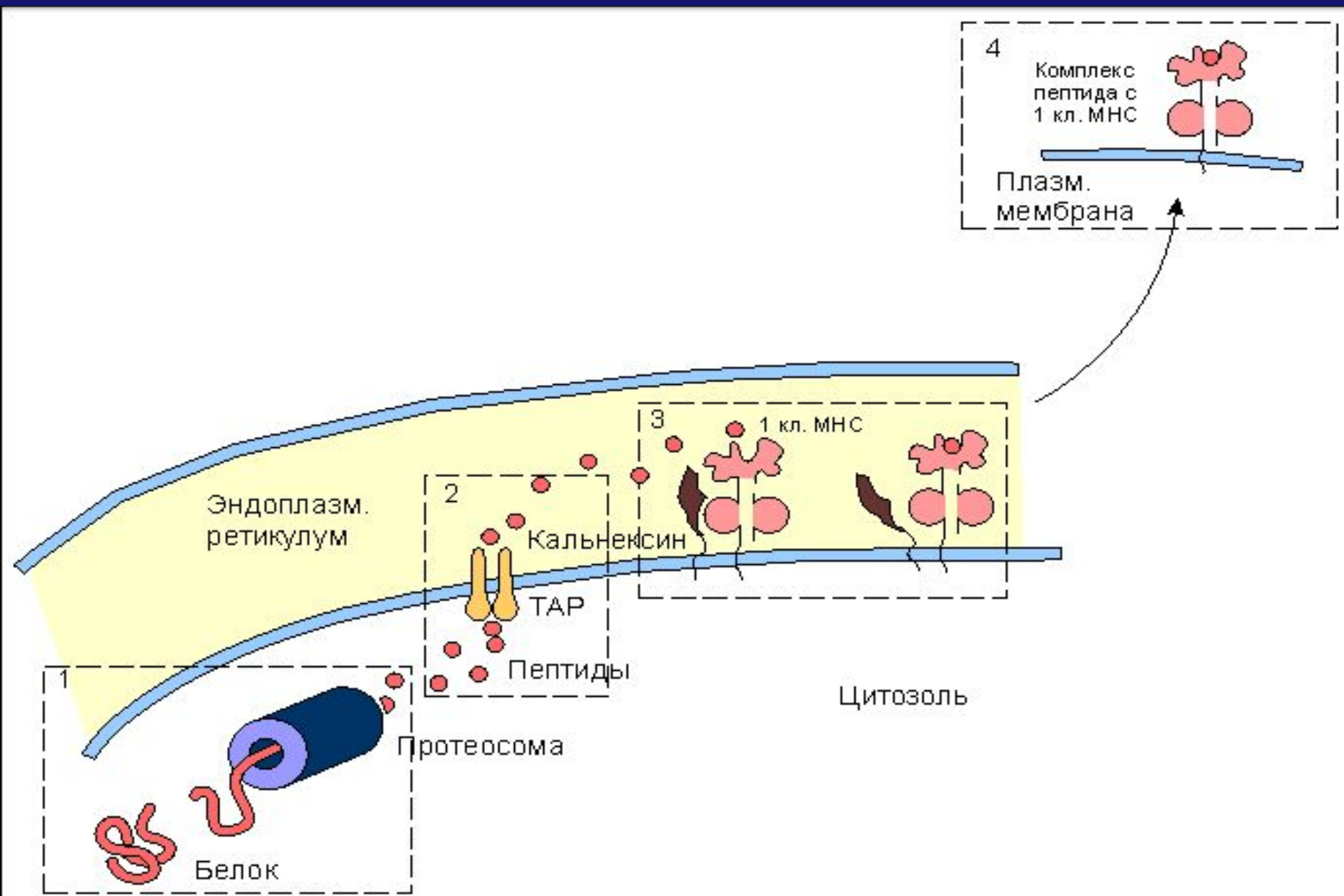
МНС-I «обслуживают» зону цитозоля, сообщаемогося через ядерные поры с содержимым ядра. Здесь происходит фолдинг синтезированных белковых молекул.

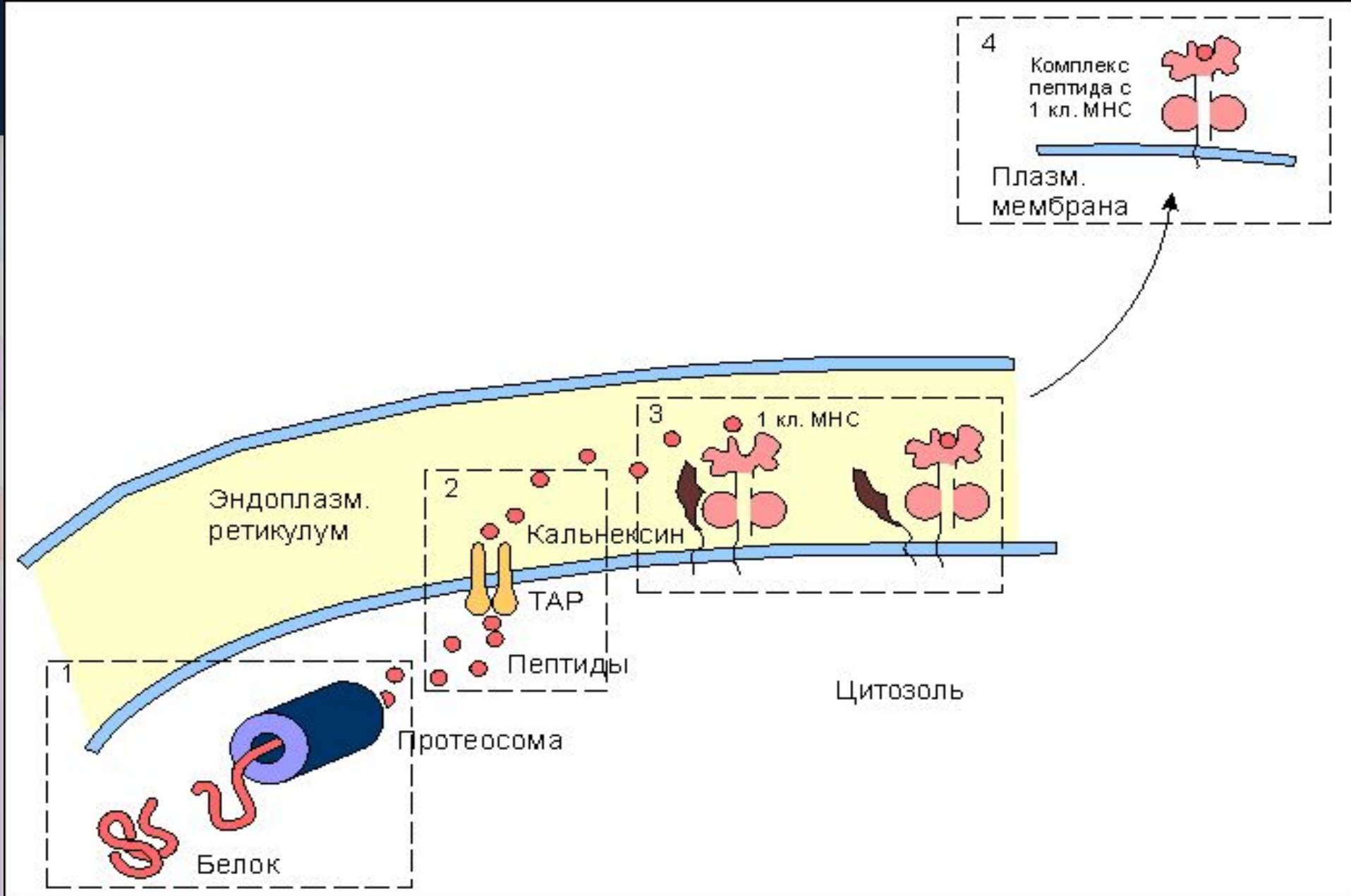
При возникновении ошибок (в том числе и при синтезе вирусных белков) белковые продукты расщепляются в мультипротеазных комплексах (протеосомы).

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

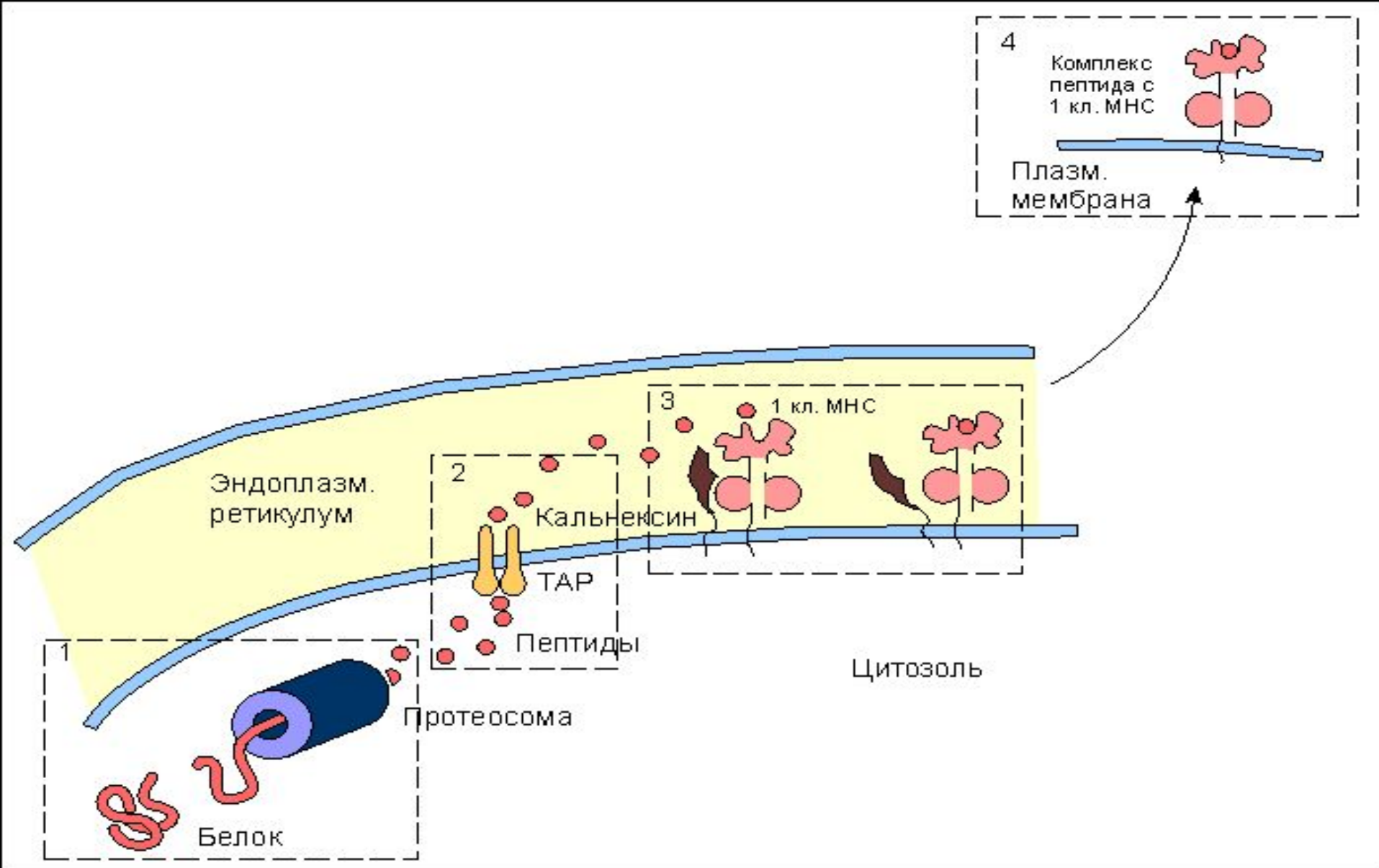
Поэтому CD8+ Т-лимфоциты, которые распознают комплексы АГ с МНС-I, участвуют в первую очередь в защите от вирусных, а также внутриклеточных бактериальных инфекций

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

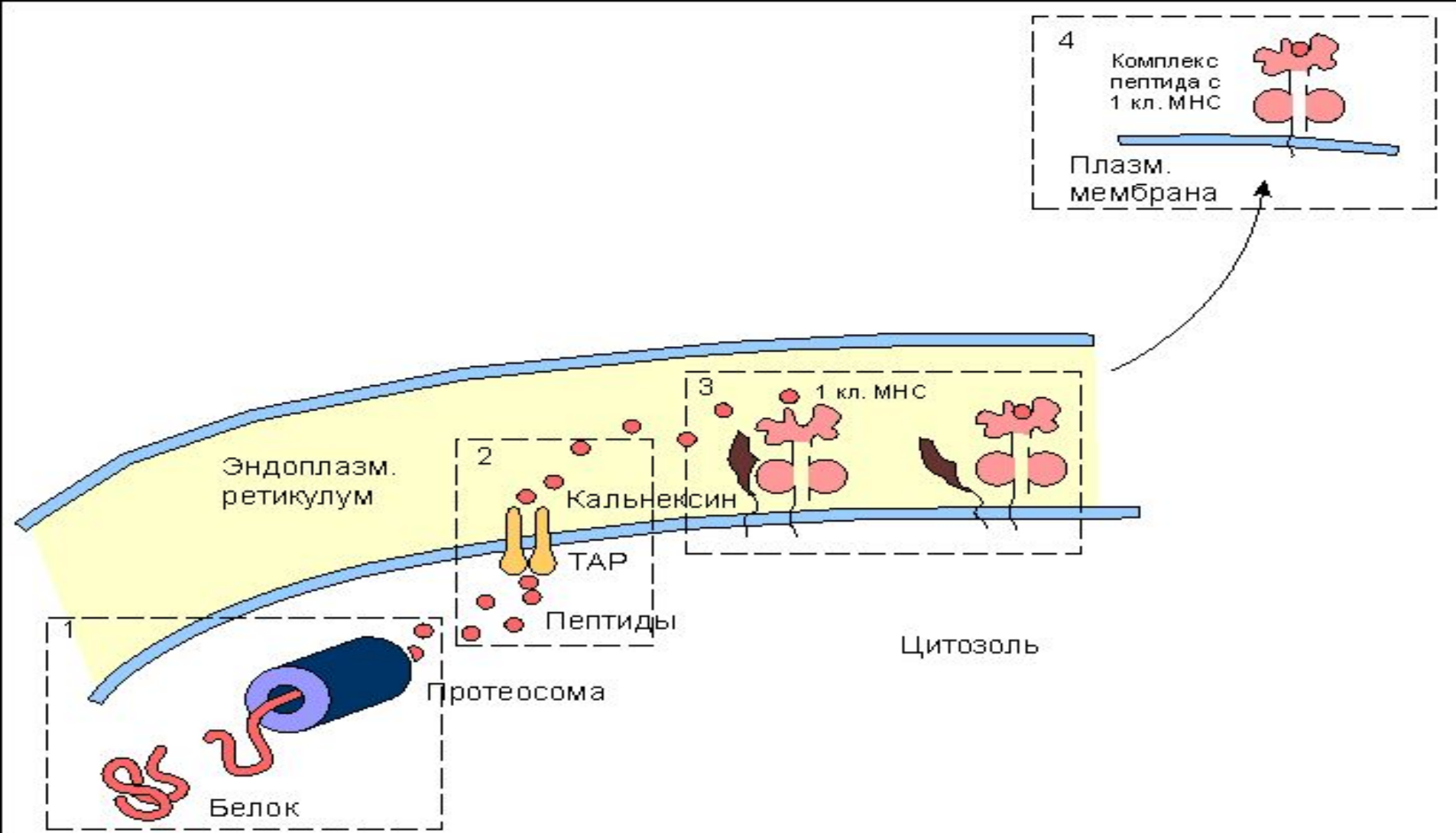




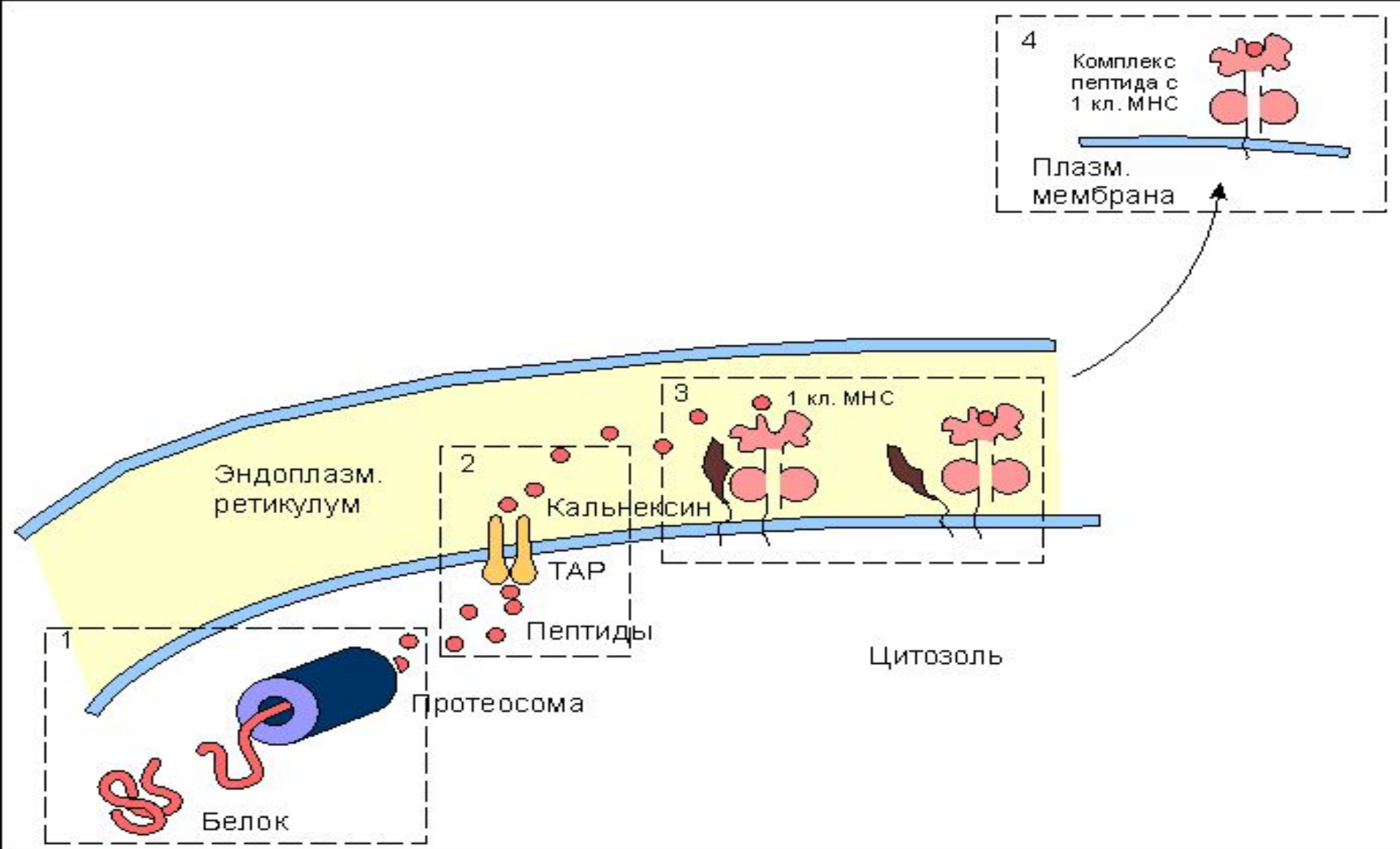
I этап - разрушение вирусных белков, находящихся в цитозоле, с помощью протеазного комплекса - протеосомы.



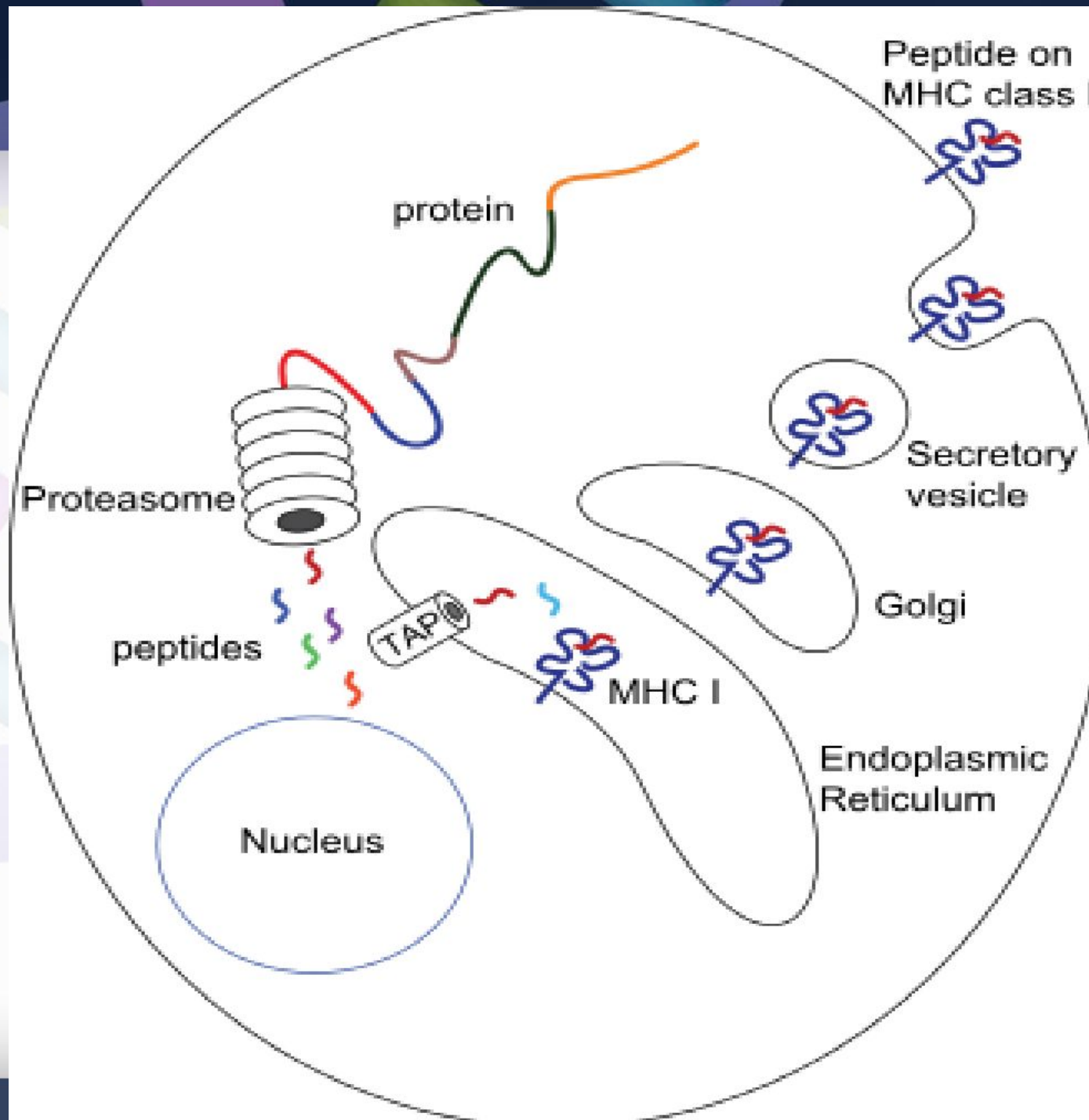
II этап - транспорт образовавшихся пептидов во внутреннее пространство эндоплазматического ретикулума с помощью ТАР-1 и ТАР-2, образующих гетеродимер на эндоплазматической мембране.



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

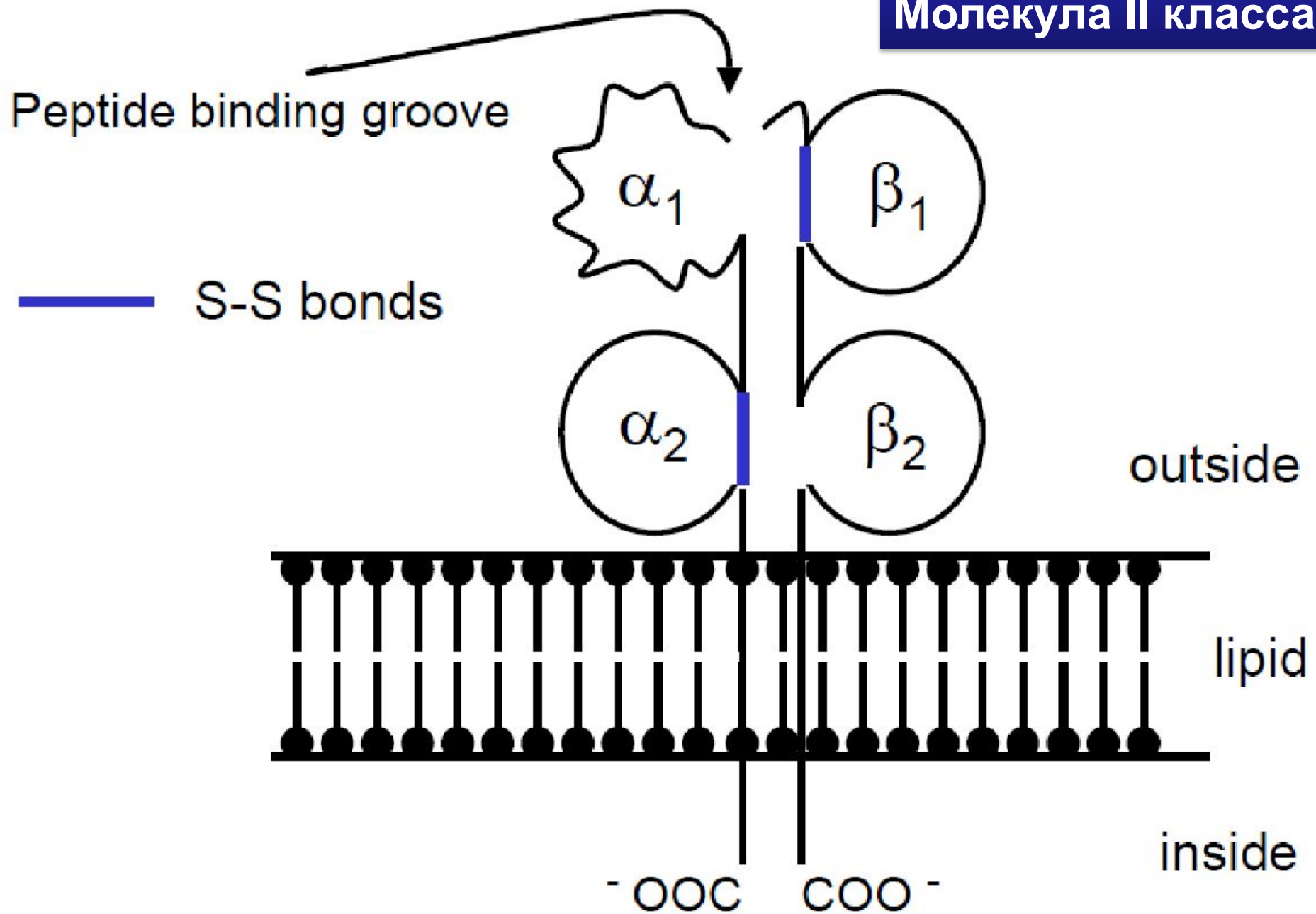




МНС II класса

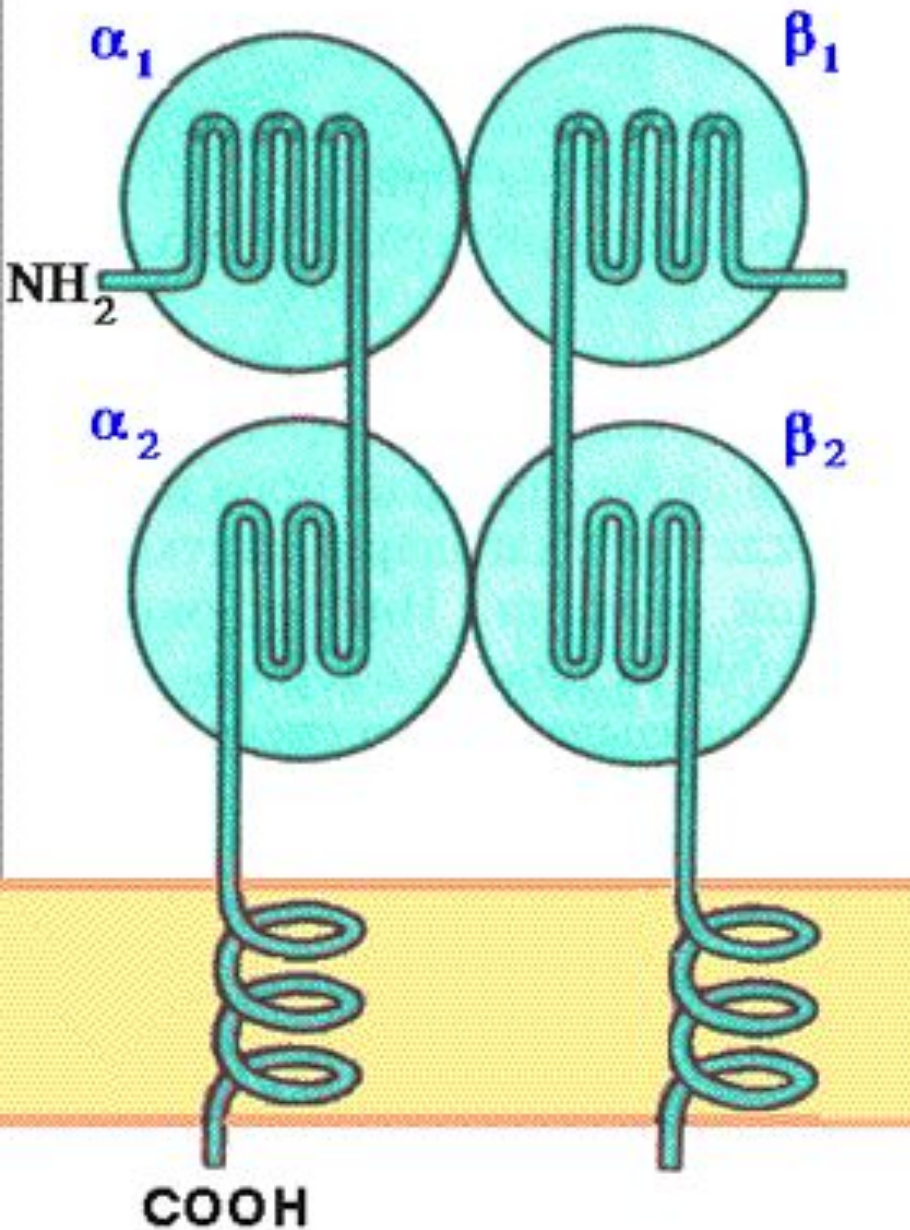
ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 4

Молекула II класса

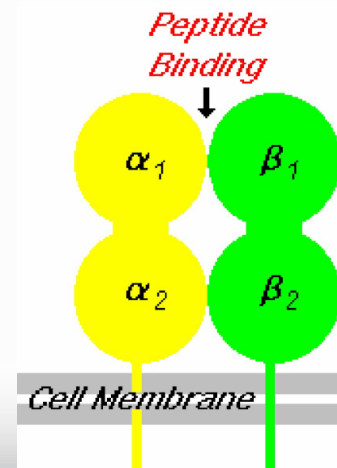


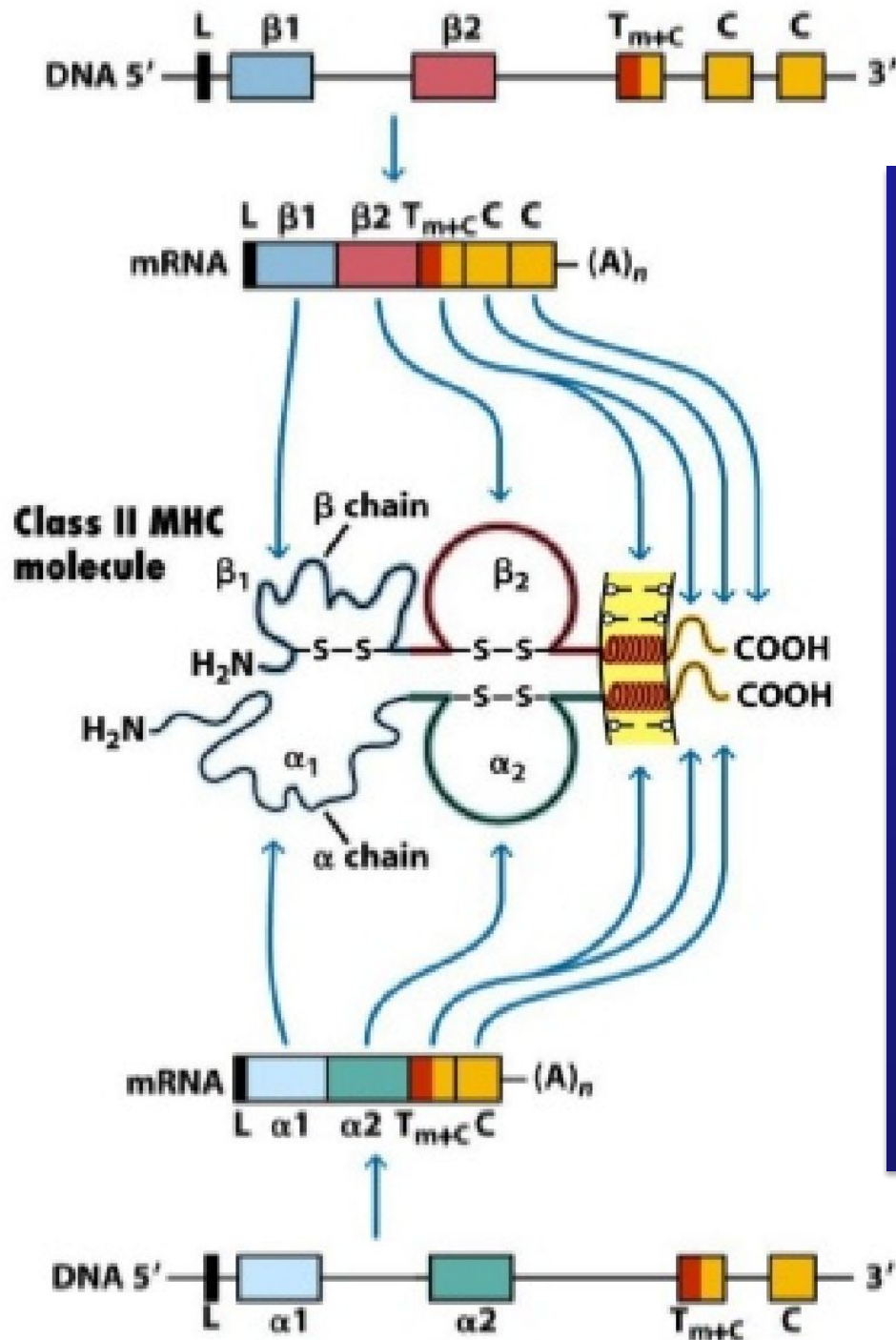
α

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 экзоны - 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

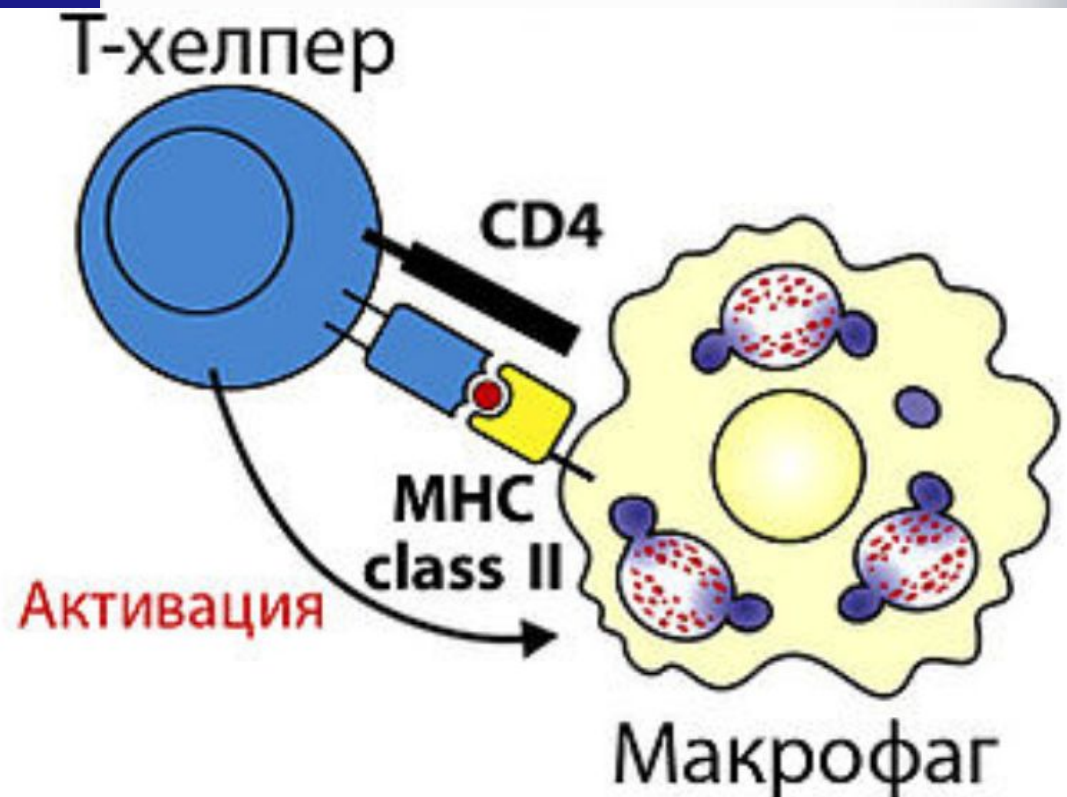
антигены представлены на макрофагах, В-лимфоцитах и активированных Т-лимфоцитах.

Функции

Реакция трансплантат против хозяина

Рестрикция взаимодействий:

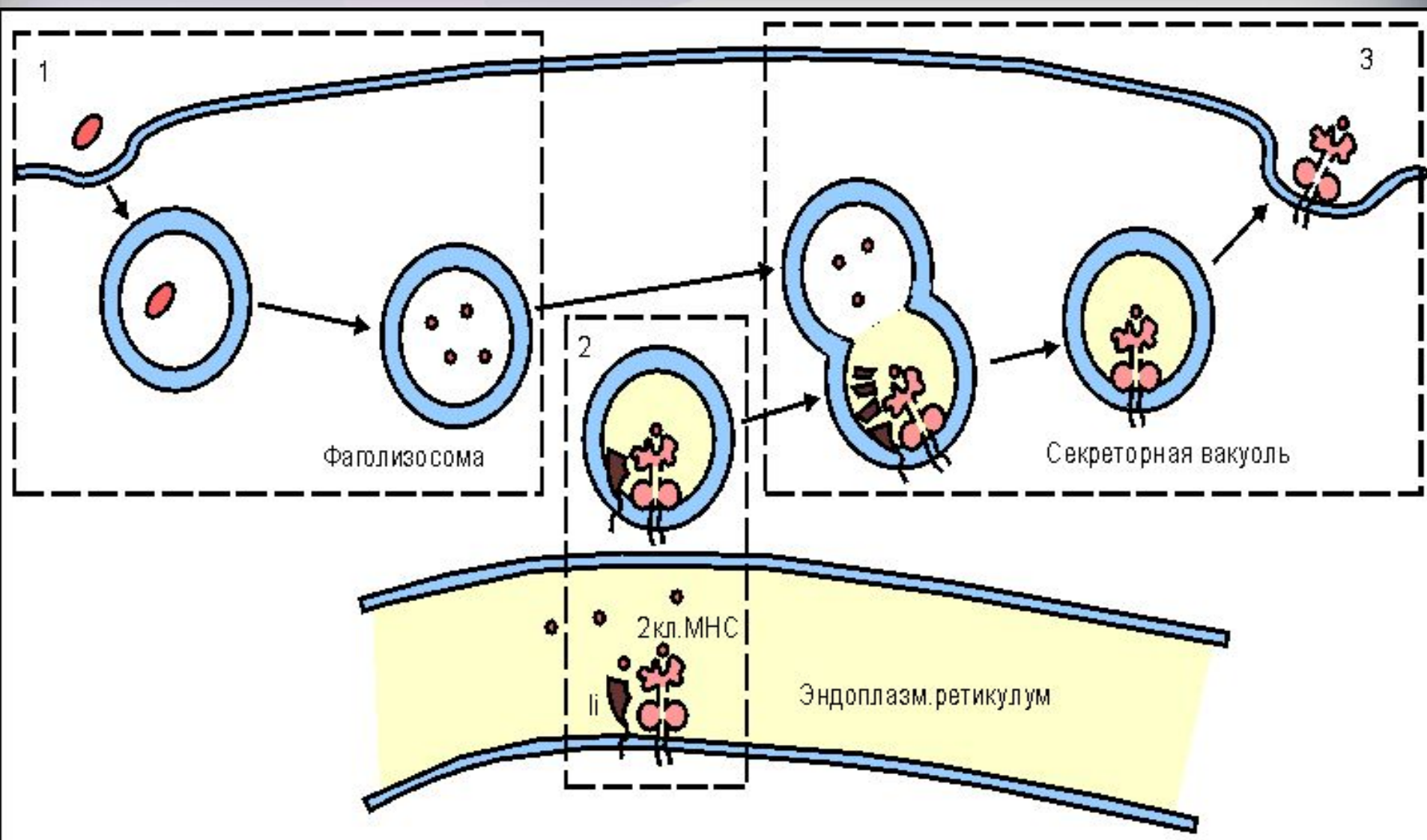
- T-h1
- T-h2

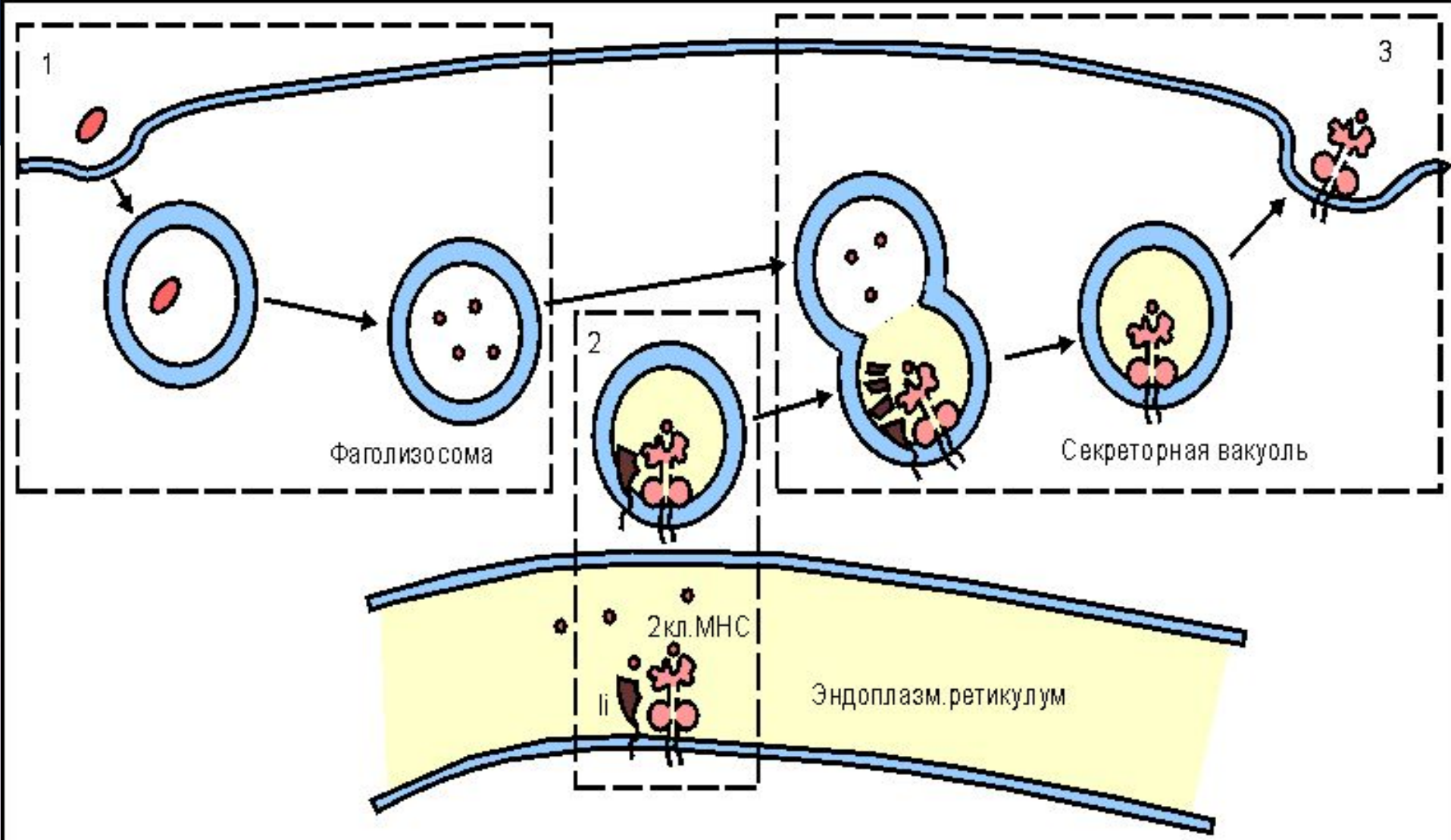


Презентация АГ

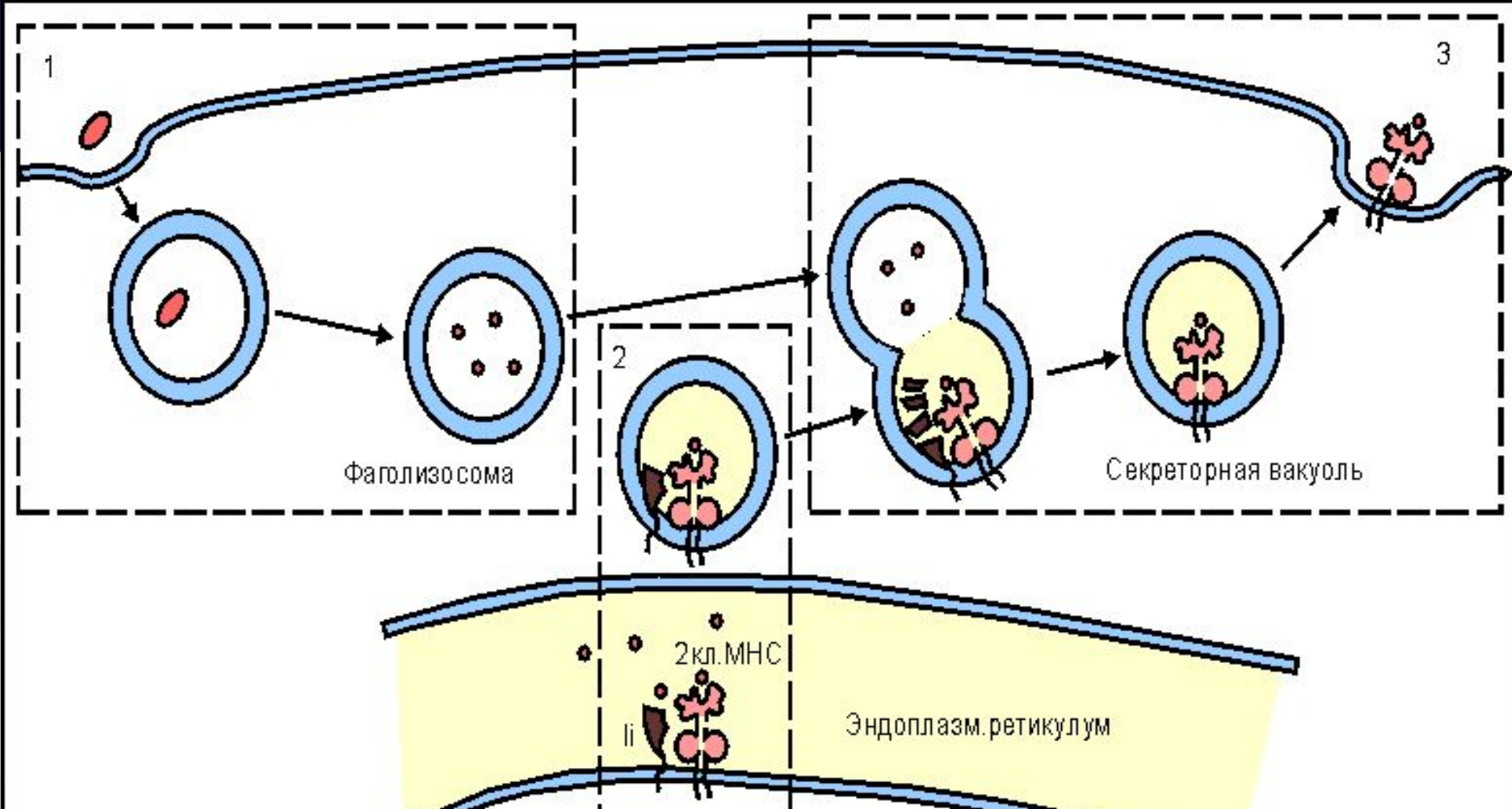
МНС-II. Зона «обслуживания» связана с внеклеточной средой и с клеточными органоидами (аппарат Гольджи, ЭПС, лизосомы, эндосомы и фагосомы). Пептиды, образующиеся в данной зоне, имеют внеклеточное происхождение - это продукты протеолиза белков, захваченных клеткой посредством эндоцитоза или фагоцитоза. 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.

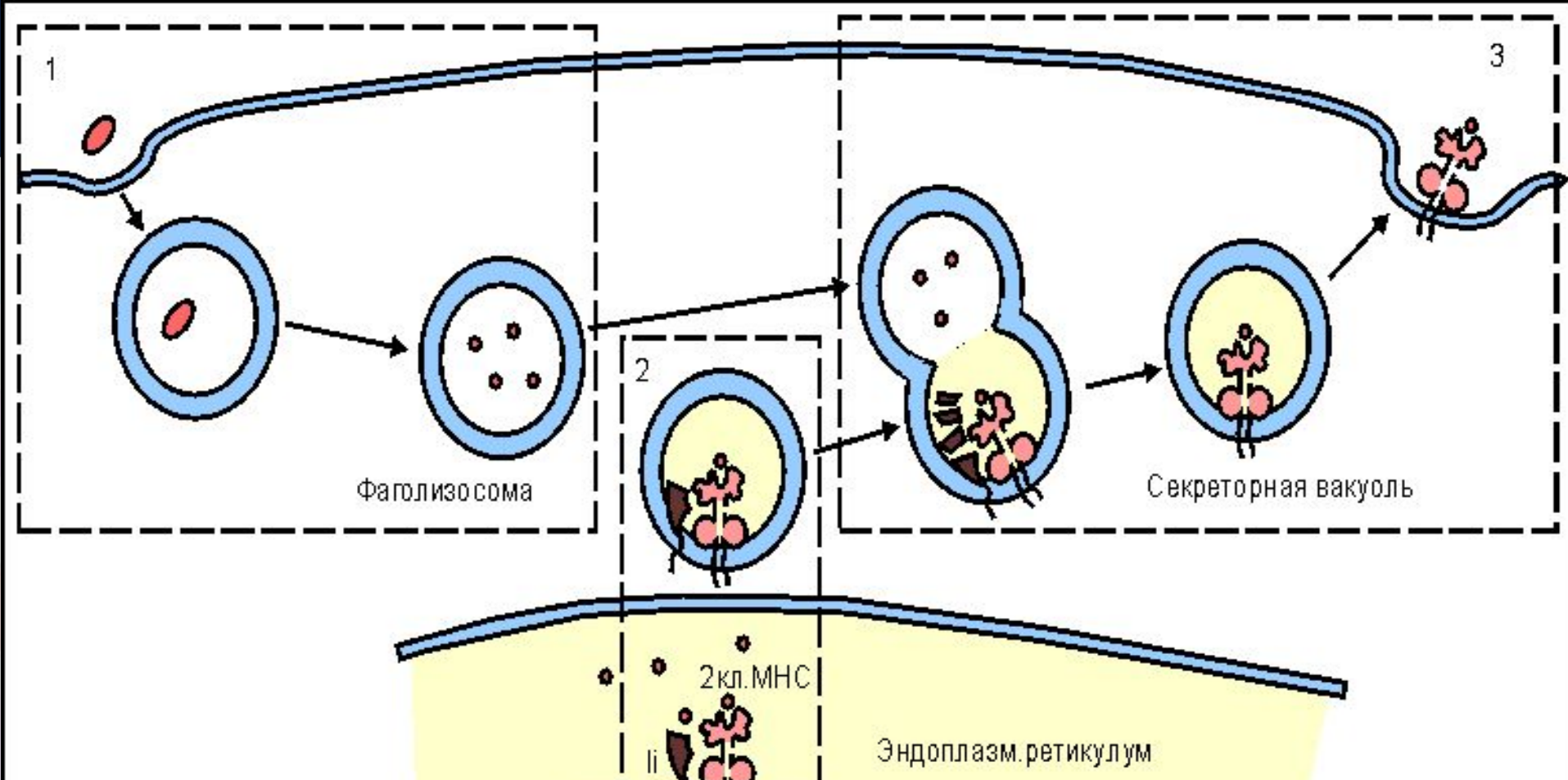




I этап - поглощение бактерий или их токсинов фагоцитирующей, способной к презентации антигена клеткой и разрушение захваченного материала до отдельных пептидов в фаголизосомах.

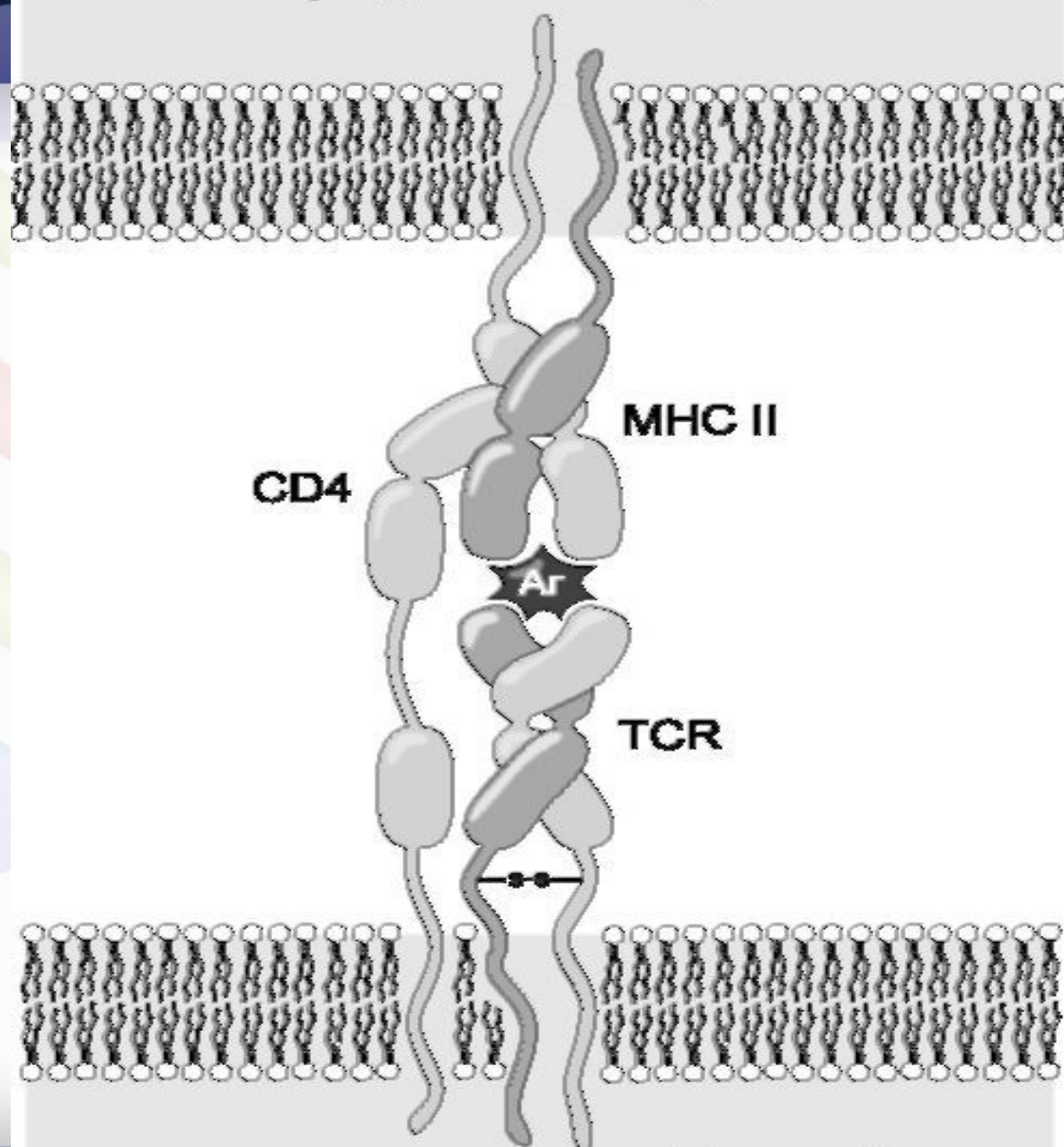


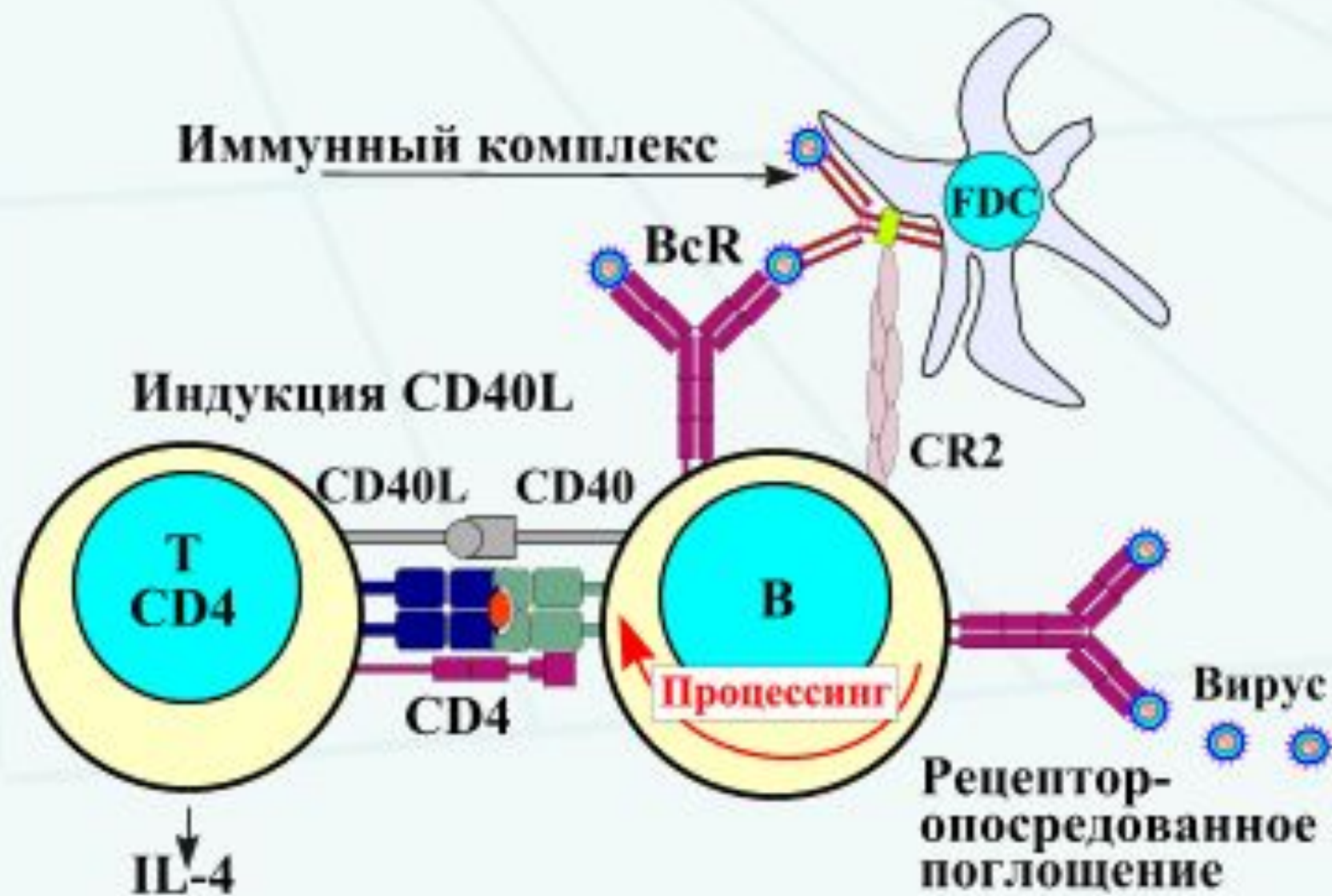
II этап - во внутреннем пространстве ЭПР происходит сборка молекул II класса, которые до встречи с пептидом комплексированы со с инвариантной цепью (Ii). Этот белок защищает молекулу II класса от случайной встречи с бактериальными пептидами в эндоплазматическом ретикулуме. Комплекс молекулы II класса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







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	Варирует	1	+
II	β	29	2	90-90	25	Варирует	2	+

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

Экспрессия на клеточной мембране

