

Вариабельность иммунологически значимых участков МНС I класса человека

Научный руководитель – Звягин Иван Владимирович

Тедеев Арсен Анатольевич

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: tedeeffarsen@yandex.ru

Белки главного комплекса гистосовместимости (для человека - человеческие лейкоцитарные антигены, HLA) участвуют в презентации антигенных пептидов для распознавания Т-клеточными рецепторами (TCR), играя основную роль в формировании спектра антигенов, распознаваемых Т-лимфоцитами. Белки HLA I класса (кодируемые генами HLA-A, HLA-B, HLA-C) связывают пептиды размером 8-13 аминокислот. Гены HLA обладают исключительно высокой степенью вариабельности - для каждого известно несколько тысяч аллельных вариантов, определяющих различия на уровне кодируемой аминокислотной последовательности. Вариабельность белковой последовательности HLA оказывает влияние как на репертуар связываемых пептидов, так и на взаимодействие с TCR. Целью данной работы является исследование вариабельности иммунологически значимых участков HLA, контактирующих с TCR и с пептидом. Для анализа были выбраны наиболее распространенные аллели HLA, встречающиеся у 95% человеческой популяции. Аминокислотные последовательности HLA были получены из базы данных IPD-IMGT/HLA Database [1]. Позиции HLA, с наибольшей вероятностью контактирующие с пептидом и TCR, были определены на основе вычисления частот контактов в кристаллических структурах TCR-пептид-МНС из базы данных Protein Data Bank (PDB) [2]. В ходе работы была изучена неоднородность внутри отдельных групп аллелей HLA. Оценивалась вариабельность позиций в множественном выравнивании и сопоставлялась с частотой контактов аминокислот в данных позициях. Показано, что пептид-контактирующие участки более вариабельны, чем TCR-контактирующие, при этом неконтактирующие или редко контактирующие позиции имеют высокую степень консервативности.

Далее для всех возможных пар аллельных вариантов было проведено сравнение сходства последовательностей их TCR- и пептид-контактирующих областей. Показана положительная корреляция между этими величинами. Вместе с тем, ряд вариантов со значительным различием пептид-контактирующих остатков имеет идентичные TCR-контактирующие остатки, тогда как обратная ситуация не наблюдается. Гомология разных вариантов HLA в TCR-контактирующей области может свидетельствовать об оптимальной структуре данной области для взаимодействия с широким набором вариантов TCR, формирующихся в ходе VDJ-рекомбинации. Можно предположить, что такие оптимальные последовательности независимо сформировались у эволюционно далеких вариантов HLA, что предполагается проверить в ходе дальнейшей работы.

Источники и литература

- 1) IPD-IMGT/HLA: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>
- 2) Protein Data Bank (PDB): <https://www.rcsb.org/>