

Краткое содержание доклада Коротецкой М.В. на симпозиуме BioLegend-IUIS в рамках Международного Конгресса по Иммунологии 21-26 августа 2016, Мельбурн, Австралия.

Многочисленные исследования показали, что уровень восприимчивости к туберкулезу (ТБ) и тяжесть течения заболевания во многом определяются генетическими особенностями хозяина. В использованной нами модели туберкулеза на мышах при сканировании всего генома в хромосомах 3, 9, а также в непосредственной близости от комплекса H2 в хромосоме 17, были картированы три локуса количественных признаков (QTL), участвующих в контроле инфекции. В ходе нашего исследования, мы получили панель новых конгенных, рекомбинантных по *MHC* линий мышей, у которых различные небольшие участки хромосомы 17 от чувствительной линии I/St (H2^j) перенесены на генетическую основу резистентной линии C57BL/6 (B6) (H2^b). Это позволило сузить интервал QTL до отрезка 33,77 - 34,34 Мб, содержащего всего 36 кодирующих белок генов. Клонирование и секвенирование аллельных вариантов этих генов, происходящих от H2^j, показали большие полиморфные отличия по сравнению с гаплотипом H2^b. У двух рекомбинантных линий мышей, B6.I-249.1.15.100 и B6.I-249.1.15.139, рекомбинация произошла в разных участках одного и того же гена - *H2-Ab1* (β -цепь гетеродимерной молекулы H2-A II класса), что привело к полиморфным отличиям в β 1-домене A β -цепи у этих двух линий мышей. Различия в этой части гена *H2-Ab1* определяли изменение фенотипа при туберкулезной инфекции. Чувствительная линия мышей B6.I-249.1.15.100 характеризуется меньшей продолжительностью жизни, более быстрой потерей массы тела, более высоким уровнем размножения микобактерий в легких и более тяжелой гистопатологией легких по сравнению с более резистентной линией B6.I-249.1.15.139. Было показано, что Т-клетки CD4⁺ распознают микобактериальные антигены исключительно в контексте молекулы II класса H2-A, а уровень IFN- γ -продуцирующих Т-клеток CD4⁺ в легких был значительно выше у резистентной линии B6.I-249.1.15.139. Таким образом, мы впервые показали, что классический ген *H2-Ab1* класса II участвует в борьбе с туберкулезом. Молекулярное моделирование продукта H2-A^j показало, что замены аминокислот в A β -цепи приводят к изменению пептид-связывающей части молекулы MHC. Кроме того, уникальные замены в α - и β -цепях молекулы H2-A^j могут влиять на его взаимодействие с рецептором Т-клеток.