

Влияние гена *H2-A* на чувствительность к инфекции, вызванной *Mycobacterium avium* у мышей

Научный руководитель – Линге Ирина Андреевна

Петрова Е.С.¹, Дятлов А.В.², Ант А.С.³, Кондратьева Е.В.⁴, Линге И.А.¹

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра иммунологии, Москва, Россия; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия; 3 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра генетики, Москва, Россия; 4 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра микологии и альгологии, Москва, Россия

Ген *H2-A* относится к генам главного комплекса гистосовместимости и входит в группу так называемых классических генов МНС класса II. Кодированный им белок участвует в презентации фрагментов пептидов Т-лимфоцитам CD4⁺. Этот процесс крайне важен для адаптивного иммунного ответа на микобактериальные инфекции, к возбудителям которых относится и *Mycobacterium avium* - условно патогенная бактерия, которая представляет серьезную угрозу для людей с ослабленным иммунитетом, в частности, с ВИЧ-СПИД.

Главным геном, определяющим чувствительность к инфекции *M. avium* у мышей, является ген *Slc11a1*. Тем не менее, на чувствительность к инфекции могут влиять и другие гены, и нашей целью было изучить роль гена *H2-A*. Для этого нами были использованы конгенные по *H2-A* мыши линий В6.I-100 (*H2-A^j*) и В6.I-139 (*H2-A^b*). Эти мыши имеют общую генетическую основу С57BL/6, несут одинаковый аллель гена *Slc11a1* и отличаются только по β 1-цепи *H2-A*.

Прежде всего, мы проанализировали основные характеристики тяжести течения инфекции - выживаемость и кахексию. Было показано, что мыши В6.I-100 выживают достоверно дольше В6.I-139 и медленнее теряют вес при заражении *M. avium*. Эти данные подтверждаются и гистологическими исследованиями. У мышей линии В6.I-139 к 8-й неделе после заражения развивается диффузное поражение легочной ткани, в то время как у мышей линии В6.I-100 очаги поражения четко отграничены от основной части легкого, сохраняющего нормальную структуру. Был проведен количественный анализ содержания всех основных популяций лимфоидных клеток в инфицированной легочной ткани в динамике методом проточной цитофлуориметрии. Оказалось, что доля клеток CD4⁺ от всех легочных лимфоцитов у мышей В6.I-100 меньше, чем у мышей В6.I-139, но на поздних стадиях инфекции среди их клеток CD4⁺ повышен процент активированных клеток с фенотипом CD44⁺CD62L⁻. Именно эти клетки непосредственно вовлечены в выполнение эффекторных функций, в частности, синтез IFN- γ , который считается главным эффекторным цитокином в иммунном ответе на микобактерии. Количество антиген-специфических клеток CD4⁺, продуцирующих IFN- γ , оказалось выше в легких и селезенке мышей В6.I-100, что, вероятно, и объясняет более высокий уровень защитного иммунитета у этой линии. Кроме того, было показано, что мыши линии В6.I-100 также продуцируют больше антиген-специфического TNF- α , необходимого для поддержания структуры легочных гранулем. Отличий в продукции регуляторных цитокинов IL-6, TGF- β и IL-10 обнаружено не было.

Полученные данные позволяют заключить, что аллельные различия в гене *H2-A* - достаточный фактор для влияния на чувствительность к инфекции, вызванной *M. avium*. При этом, аллели *H2-A^j* и *H2-A^b* противоположным образом влияют на восприимчивость

мышей к *M. avium* и *M. tuberculosis*, что, вероятно, объясняется различной внутриклеточной локализацией двух возбудителей - строго внутри фагосом и с выходом в цитозоль, соответственно.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 16-04-00406.