

ГЕНЕТИКА АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩЕГО РЕЦЕПТОРА Т-КЛЕТОК

Лекция 4

TCR – антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов

CD (Cluster of differentiation) – кластеры дифференцировки, маркеры клеточной поверхности лейкоцитов, могут служить рецепторами, лигандами, белками адгезии и пр.



КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 3

Иммунный ответ: клеточный

Кооперативная реакция иммунной системы, индуцированная АГ.

Реализуется Т-системой иммунитета.

- АГ подвергается процессингу АПК.
- Пептиды (Т-клеточные эпитопы) в комплексе с молекулами II класса презентируются Т-лф.

В результате: образуются эффекторные (Т-киллеры, Т-эффекторы ГЗТ), регуляторные (Т-хелперы, Т-супрессоры) Т-лимфоциты и Т-клетки памяти. Эффекторные механизмы направлены на элиминацию антигена.

Antigen Presentation

dendritic cell

3. The phagocyte presents the antigen to a helper T cell



1. A phagocyte "eats" a bacteria.



2. Parts of the bacteria (antigen) goes to the surface of the phagocyte

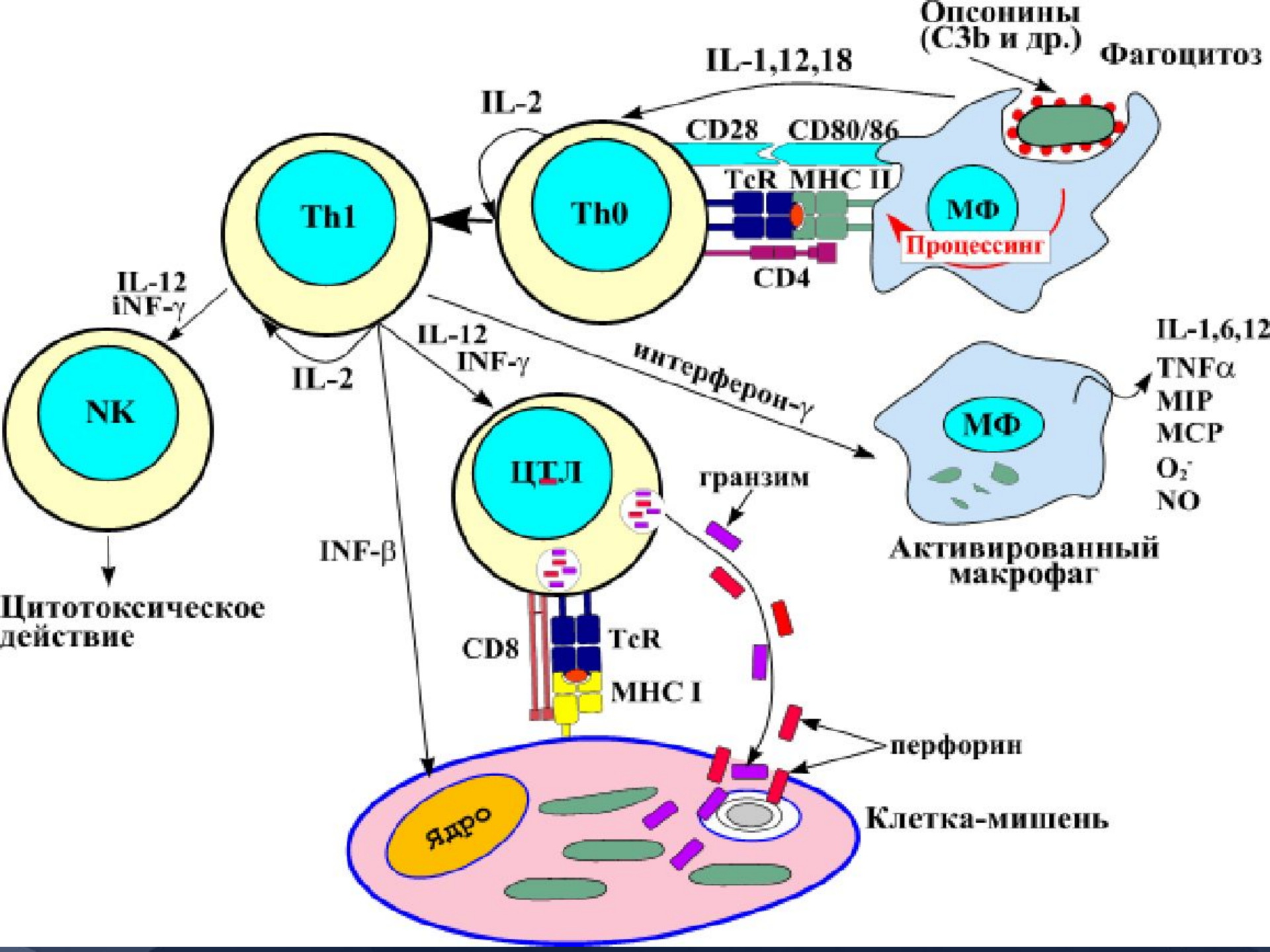


helper T cell



activated helper T cell

4. The helper T cell is activated.

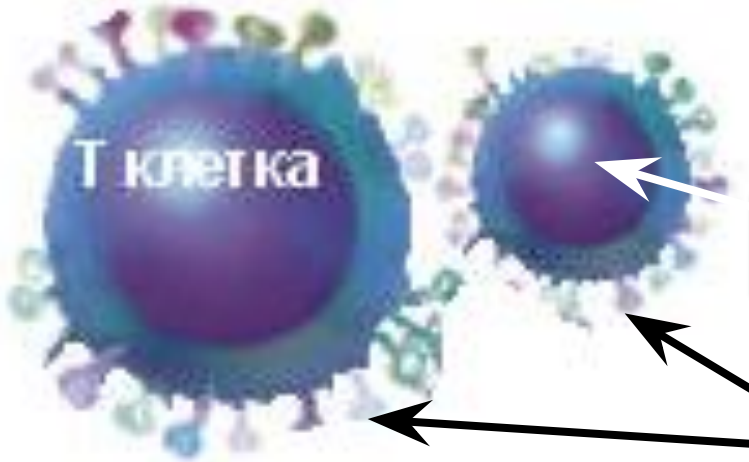




T-лимфоциты

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 3

Т-лимфоциты



ядро

Рецепторы и
корецепторы

Основная функция
регуляция иммунных реакций

Признак

T-лимфоциты

Органы, в которых развиваются клетки

Костный мозг, вилочковая железа

Рецептор для антигена

Два типа димеров TCR (αβ или γδ)

Основные мембранные маркеры:
общие
субпопуляционные

CD3, 2, 5, 7
CD4 и CD8

Содержание в крови

65-80%

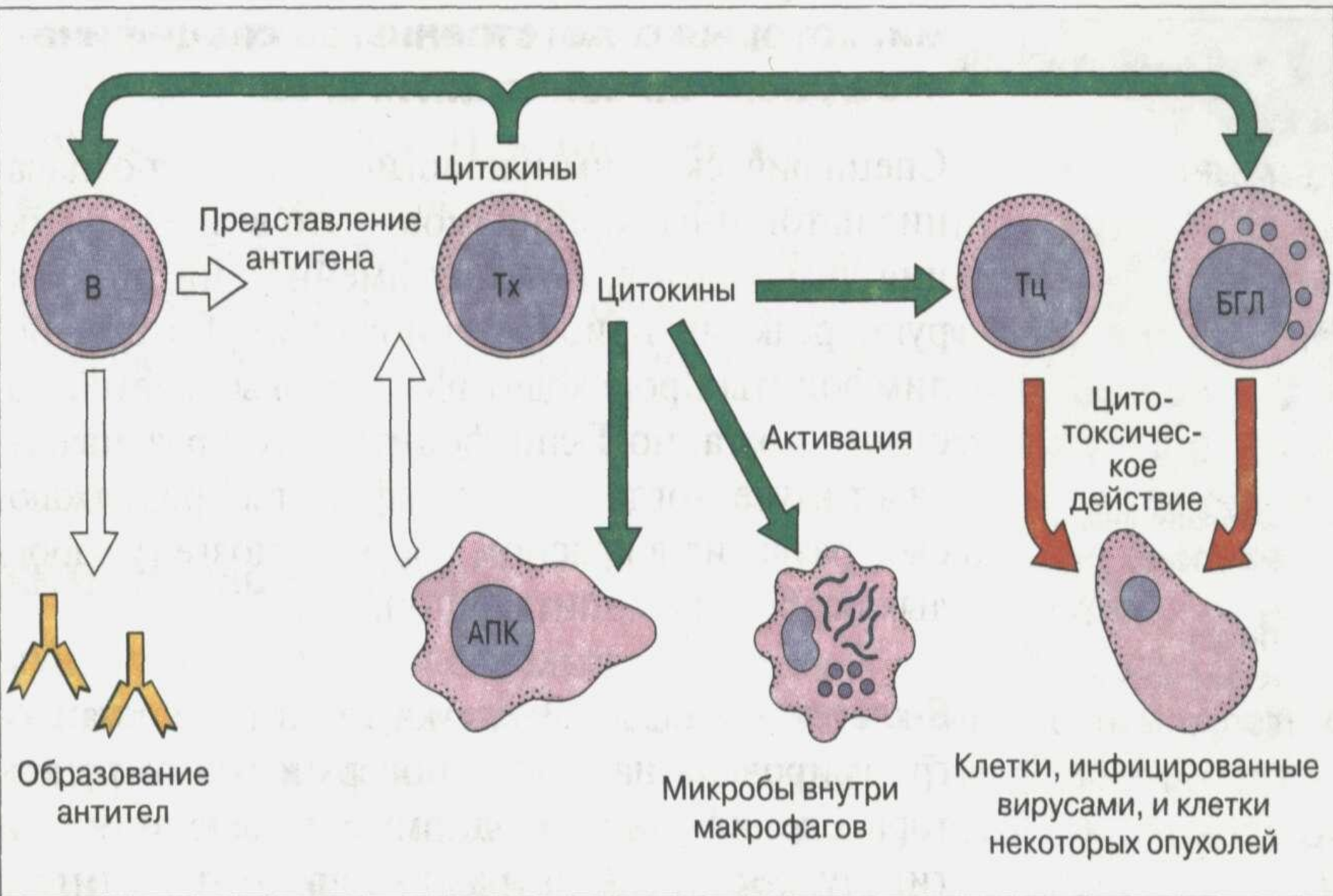
Функция

Предшественники эффекторов клеточного иммунитета, регуляторные клетки

Функции Т-лимфоцитов

- 1. Противоинфекционная** – активность направлена против зараженной вирусом клетки организма, а также на защиту от грибов и паразитов.
- 2. Иммунологический надзор** – принимают участие в процессе отторжения чужеродной ткани.
- 3. Регуляторная** – помогают в формировании гуморального иммунного ответа.

Основные функции лимфоцитов



Компоненты Т-системы

ТИМУС

лимфоидный орган,
обеспечивающий
дифференцировку
Т-лимфоцитов

Т-КЛЕТКИ

Th1 CD4 - клетки воспаления
Th2 CD4 - хелперные клетки
CD8 Т-клетки - киллеры и
супрессоры

ЦИТОКИНЫ

молекулы,
продуцируемые
Т-клетками

Функциональные классы эффекторных Т-клеток

CD8 Т-клетки (цитотоксические)

распознают внутриклеточные антигены, представляемые на клеточную поверхность с помощью молекул МНС класса I.

(К ним относятся вирусы, микобактерии и т.п. CD8 Т-клетки убивают инфицированную клетку, но при этом сами выживают).

Т-клетка - киллер



Рецептор Т-клетки

Рецептор
Т-клетки



Вирусный
антиген

Молекула
МНС



МНС +
вирусный
антиген

Вирусифицированная
клетка

CD8 T-клетки
пептиды + MHC класса I

ИЛ-12
IFN- γ

Цитотоксические T-клетки (CTL)

ЦИТО-ТОКСИНЫ



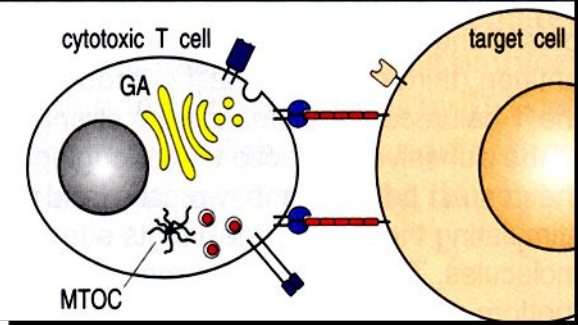
Вирус инфицированная клетка

- Цитотоксины**
- перфорин-1
 - гранзимы

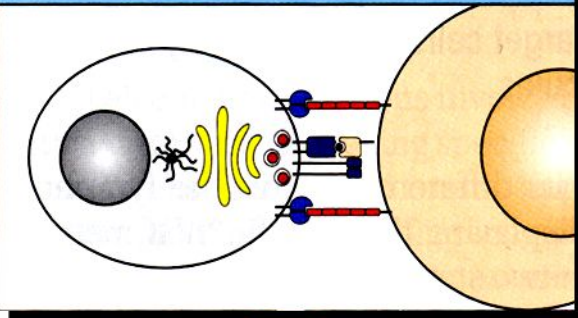
- Другие**
- Fas-Ligand
 - IFN- γ
 - TNF- α
 - TNF- β

Апоптоз

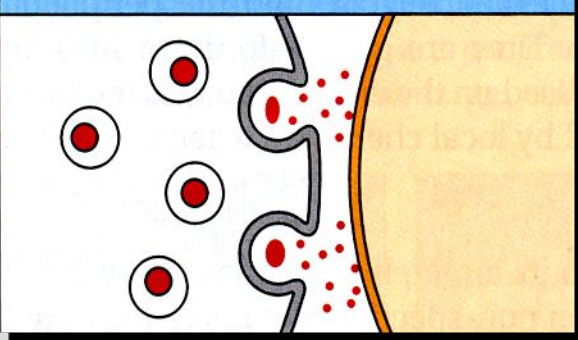
Collision and non-specific adhesion



Specific recognition redistributes cytoskeleton and cytoplasmic components of T cell



Release of granules at site of cell contact



Функциональные классы эффекторных Т-клеток

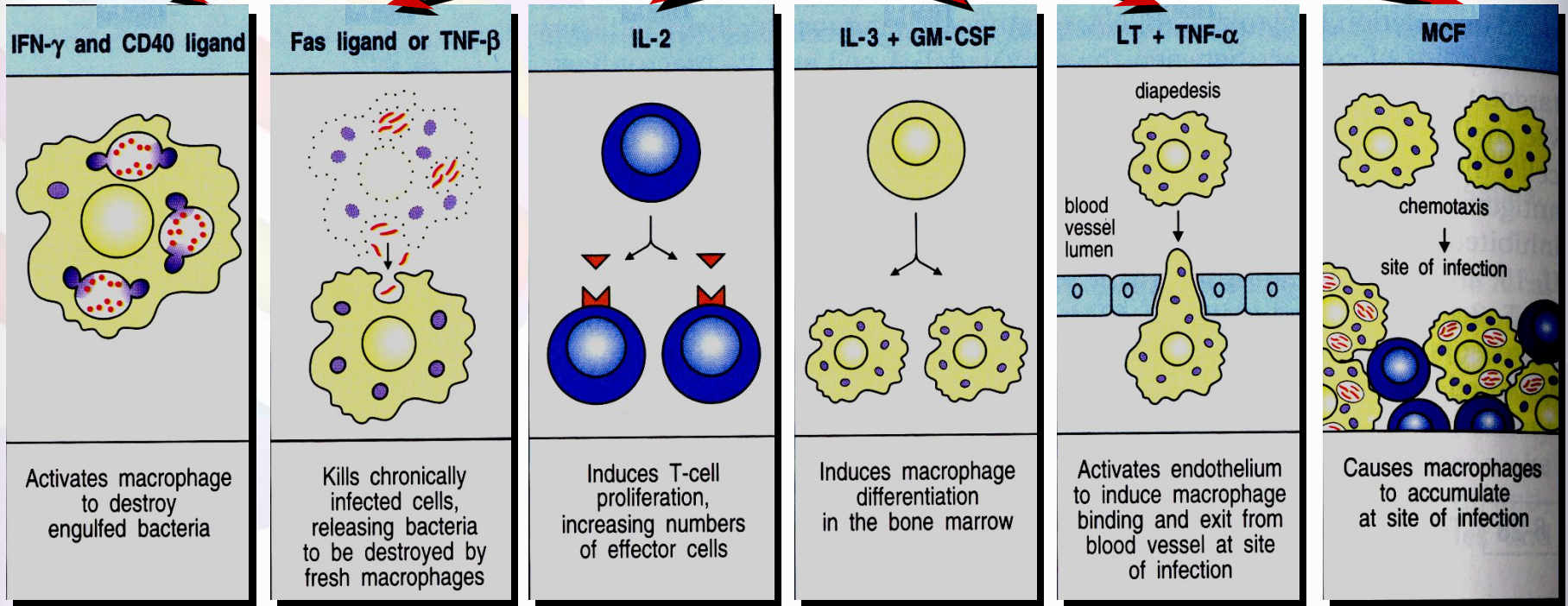
CD4 Т-клетки распознают АГ, связанные с молекулами МНС-класса II.

Делятся на 2 функциональных типа:

1. CD4 (Th1) – воспалительные Т-клетки:

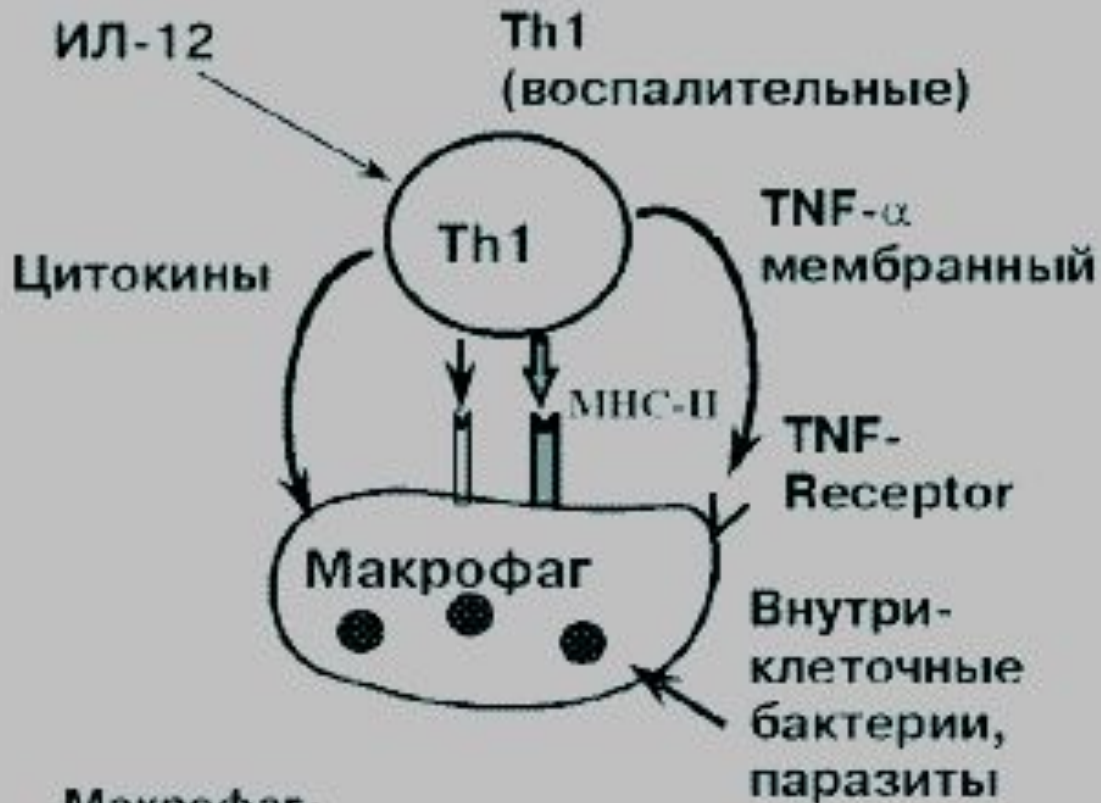
- активируют инфицированные макрофаги к фагоцитозу внутриклеточных микроорганизмов,
- синтезируют IFN- γ , IL-2,
- стимулируют (IL-2) размножение и дифференцировку CD8 Т-клеток
- стимулируют размножение и усиливают активность НК-клеток.

Activated T_H1 cell



CD4 T-клетки

пептиды + MHC класса II



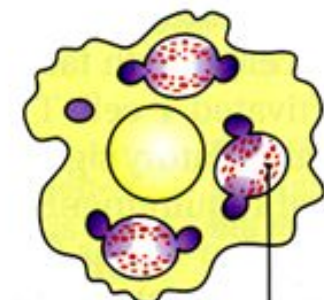
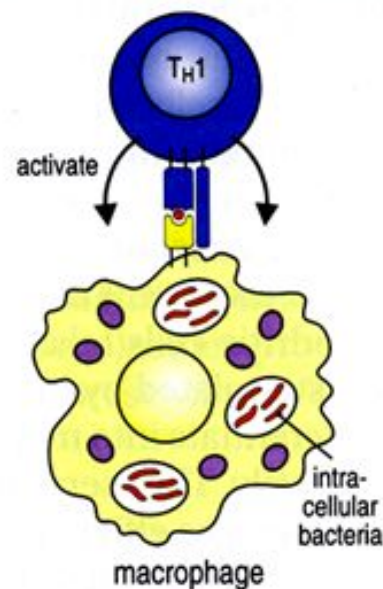
Макрофаг-активирующие цитокины

- IFN- γ
- GM-CSF
- TNF- β

Другие

- IL-3
- IL-2

Th1 cells



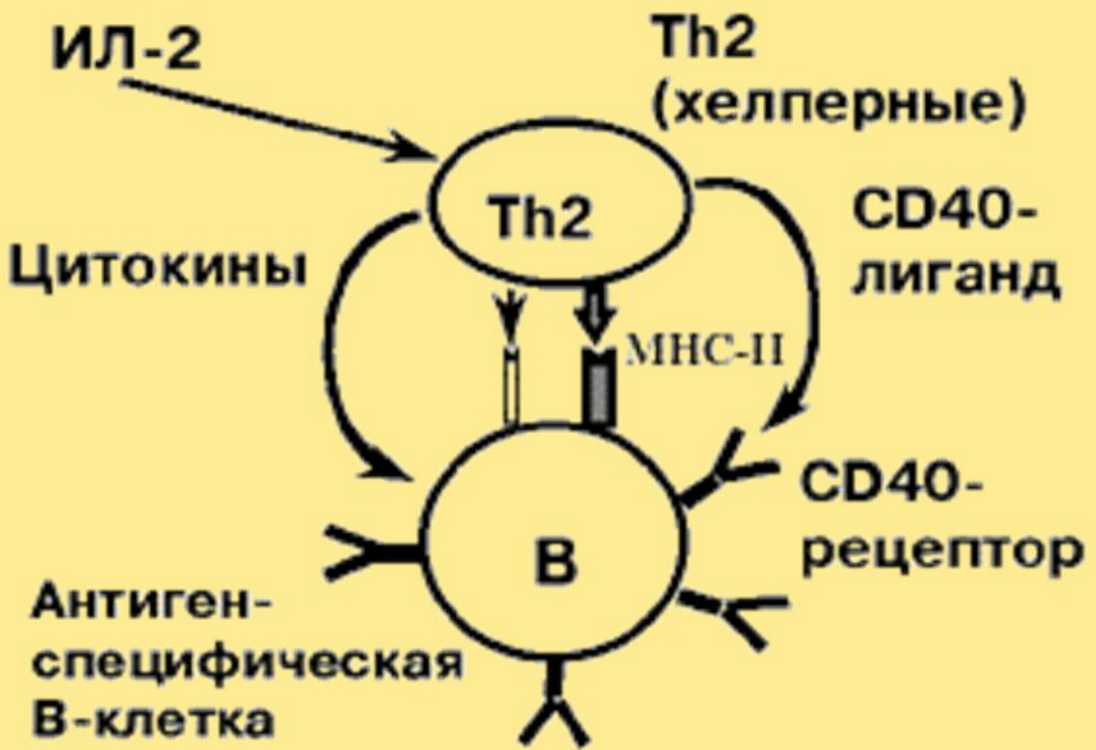
Функциональные классы эффекторных Т-клеток

2. CD4 (Th2) – Т-хелперные:

- активируют В-лимфоциты, вызывая их дифференцировку в АОК.
- секретируют ростовые факторы: IL-4, IL-5, IL-6, активирующие В-клетки, а также IL-10.
- экспрессируют мембрансвязанные адгезивные молекулы CD40-ligand, связывающиеся с CD40 рецептором на В-лимфоцитах и индуцирующие пролиферацию В-клеток.

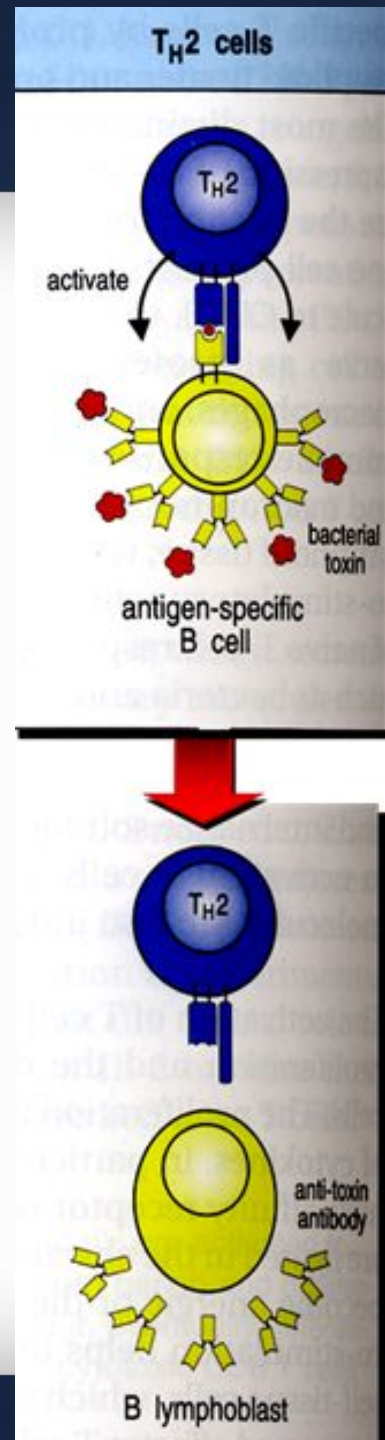
Эти процессы лежат в основе гуморального иммунитета.

CD4 T-клетки
пептиды + MHC класса II



- Цитокины, активирующие В-лимфоциты**
- CD40-Ligand
 - IL-4
 - IL-5
 - IL-6

- Другие**
- IL-3
 - IL-10
 - GM-CSF

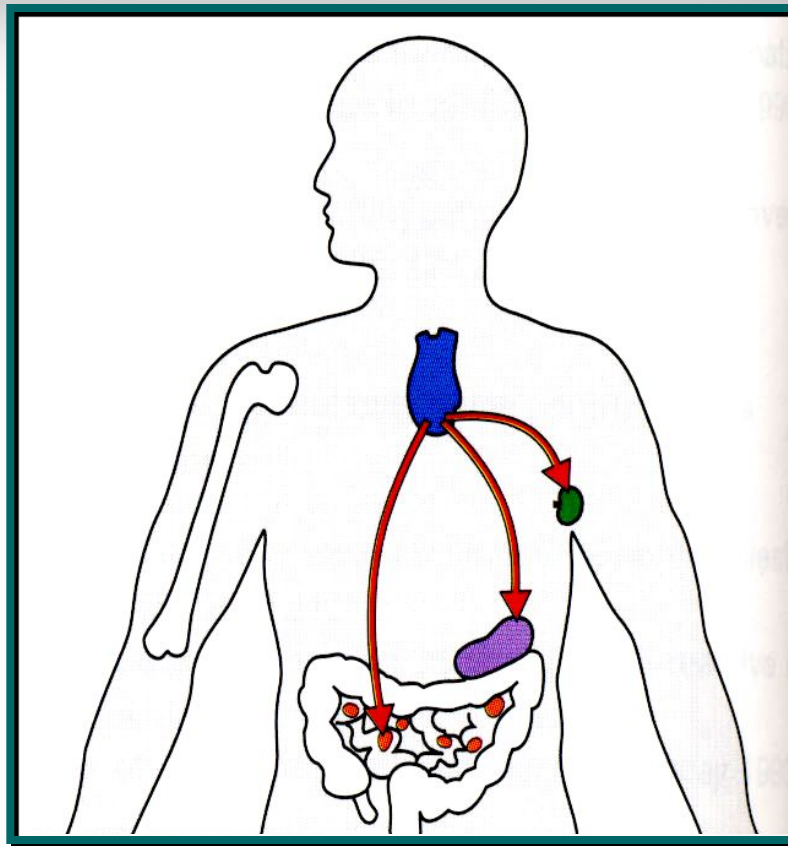
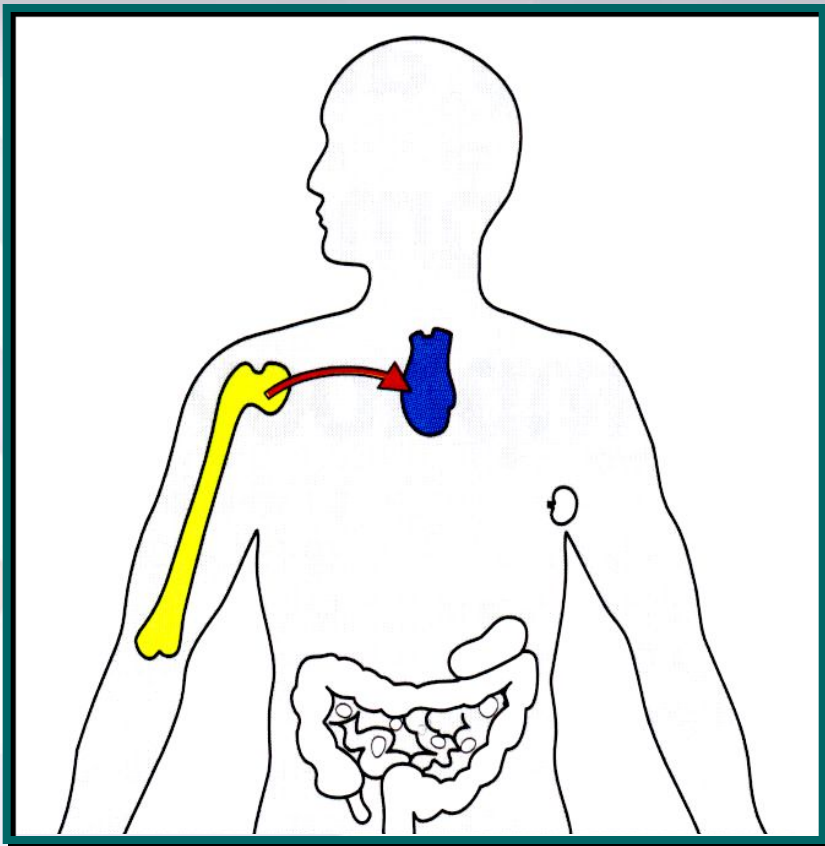




Дифференцировка Т-лимфоцитов

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 3

Миграция Т-лимфоцитов при созревании



ЭТАПЫ ЖИЗНИ КЛЕТОК:

1. **Активация** – переход из фазы G_0 в фазу G_1 клеточного цикла
2. **Пролиферация** – активное деление клеток
3. **Дифференцировка** – приобретение иммунокомпетентных свойств

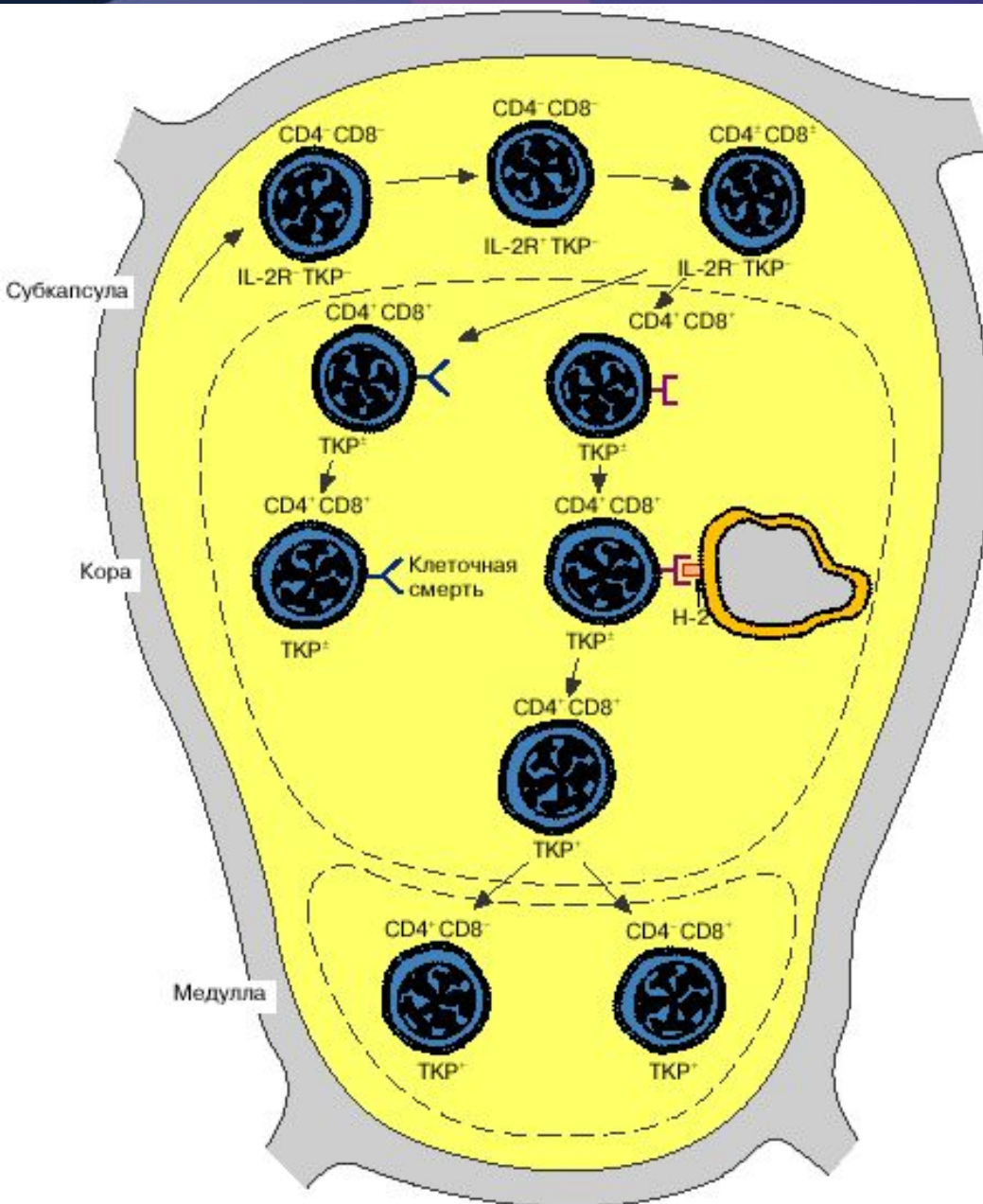
Схема дифференцировки лимфоцитов



Рис. 82. В-лимфоциты (а) и Т-лимфоциты (б) (по Follisak, 1978).



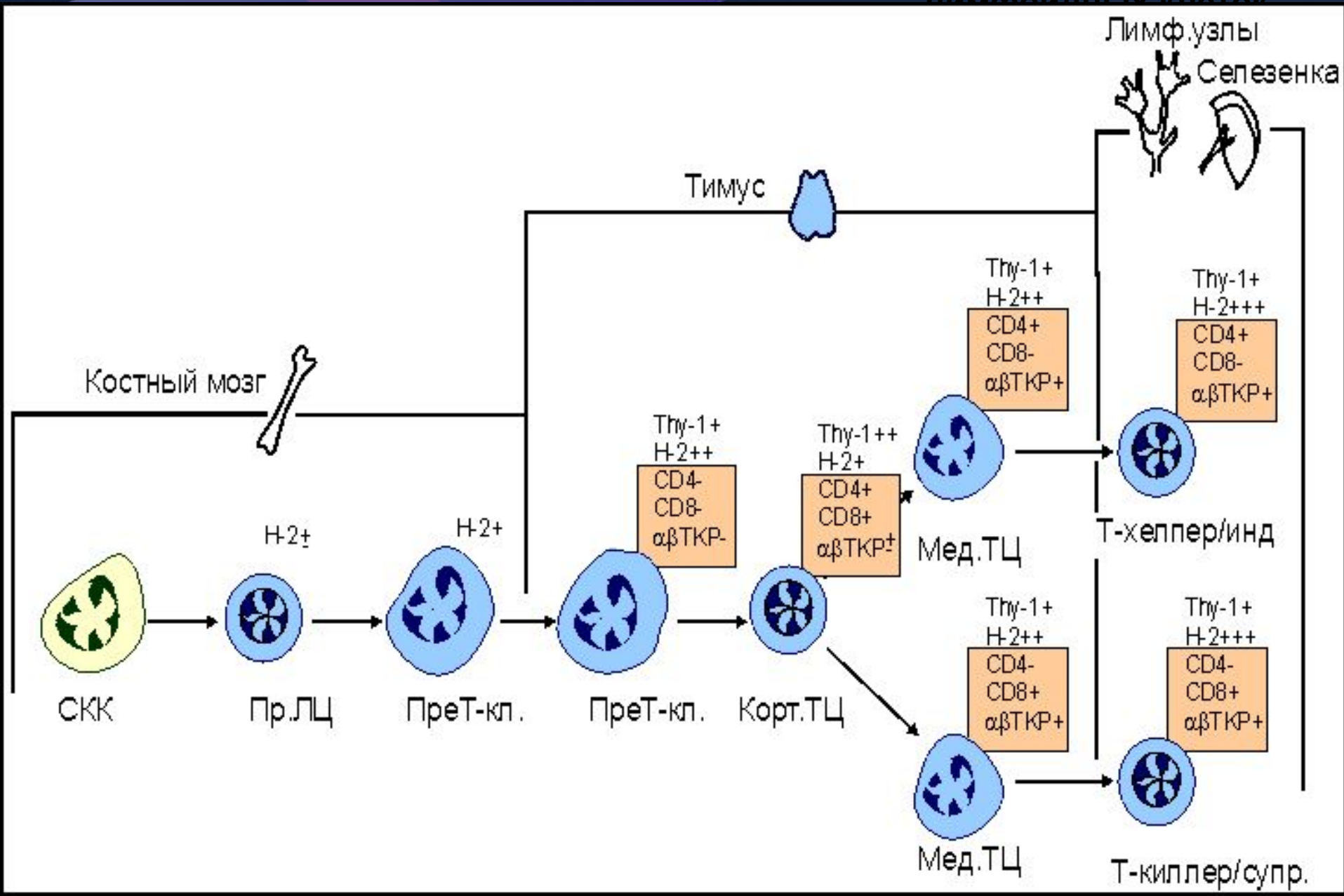
Схема дифференцировки Т-клеток в тимусе



*CD4 - маркер Т-хелперов,
CD8 - маркер Т-киллеров,
TCR - Т-клеточный
(антигенраспознающий)
рецептор,
H-2 - антигены
гистосовместимости
(MHC) у мышей,
IL-2R рецептор к
интерлейкину-2*

Этапы дифференцировка Т-лимфоцитов

Схема дифференцировки лимфоидных клеток





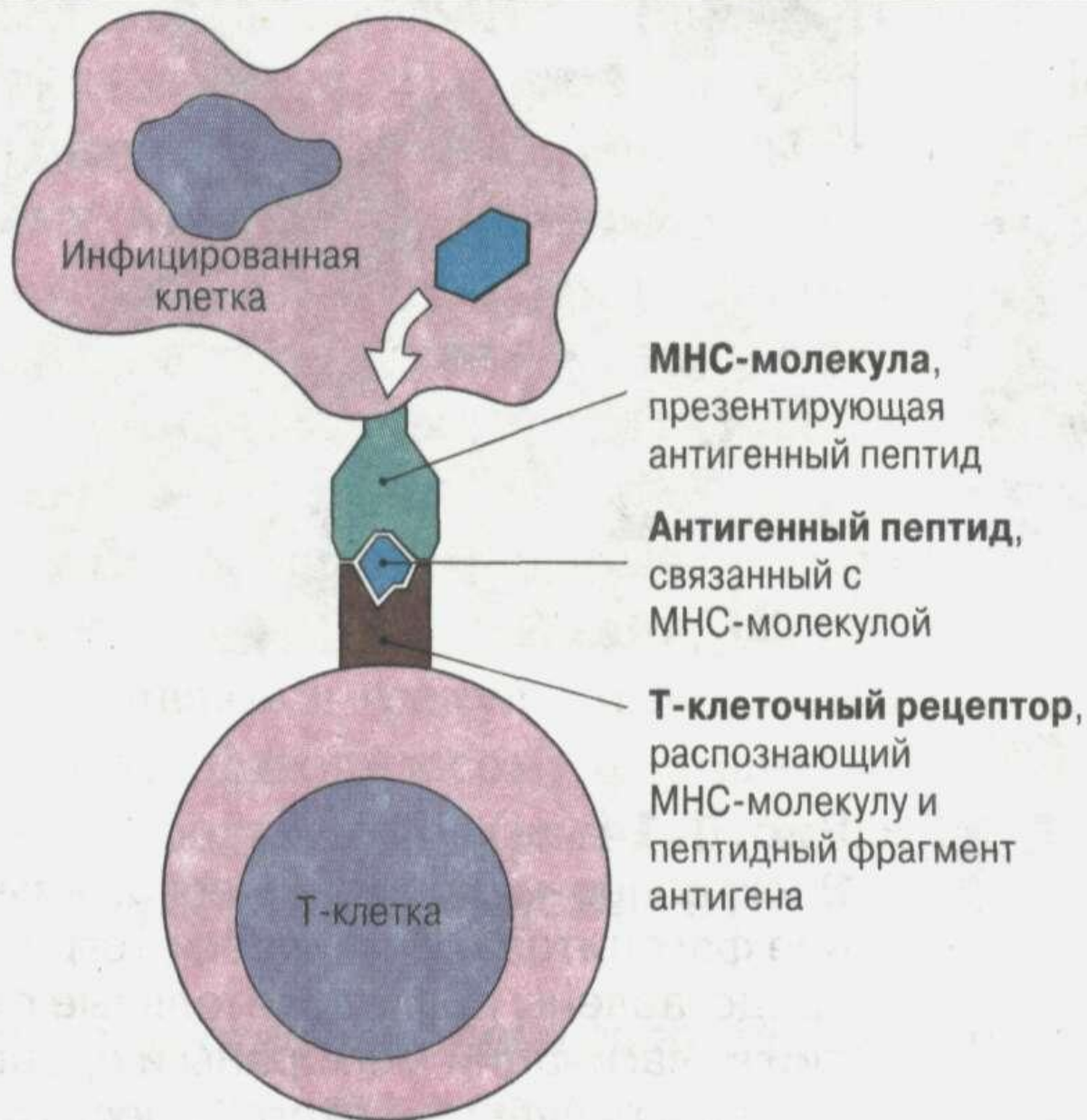
TCR. Общие сведения

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 3

- Т-клетки распознают АГ связываясь с АГ-детерминантами и МНС на поверхности АПК.
- Распознавание Т-клетки осуществляют посредством **антигенраспознающих рецепторов (TCR)**
- **Одна Т-клетка** имеет рецептор только для **одного АГ** (*каждый лимфоцит способен распознать только одну пространственную конфигурацию чужеродных макромолекул*).



Распознавание антигена Т-клеткой





Строение TCR

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 3

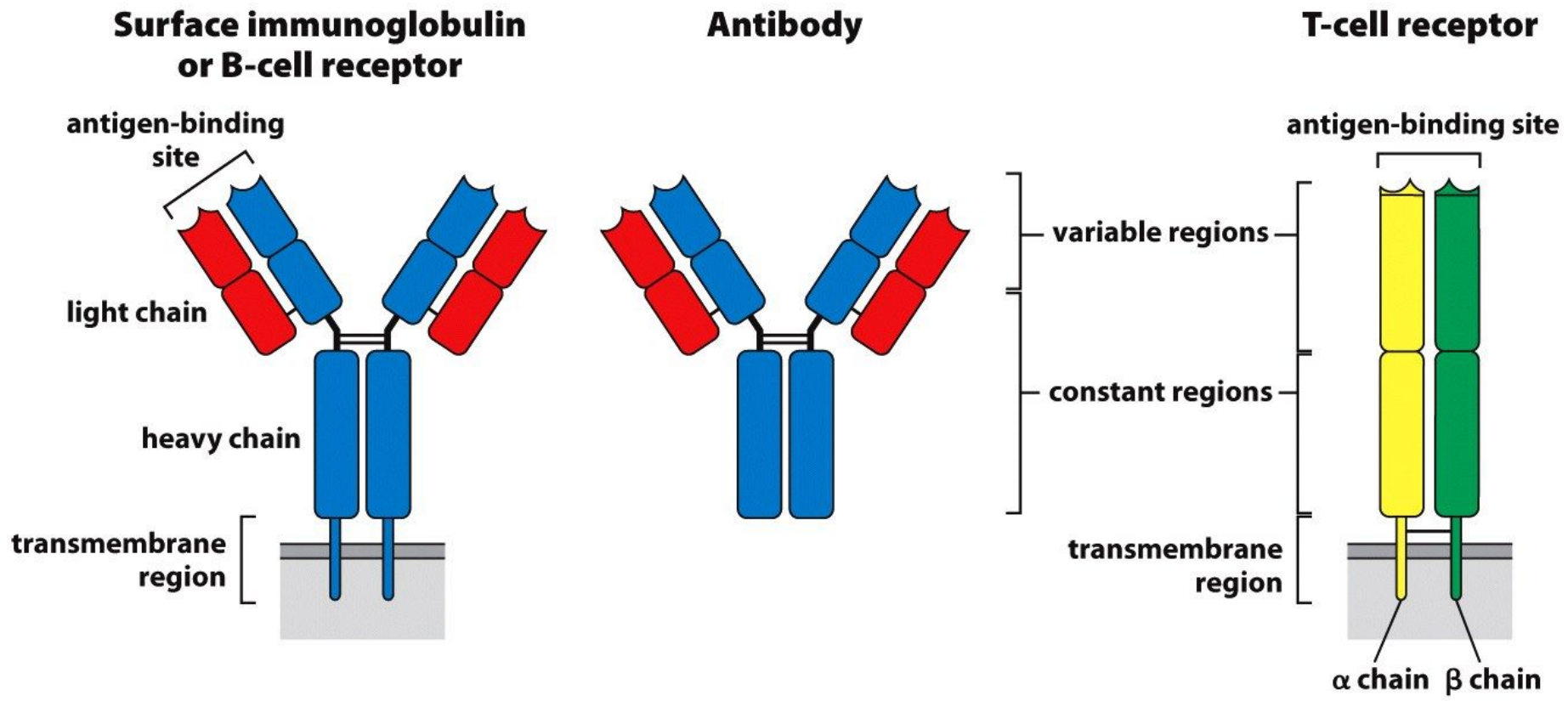
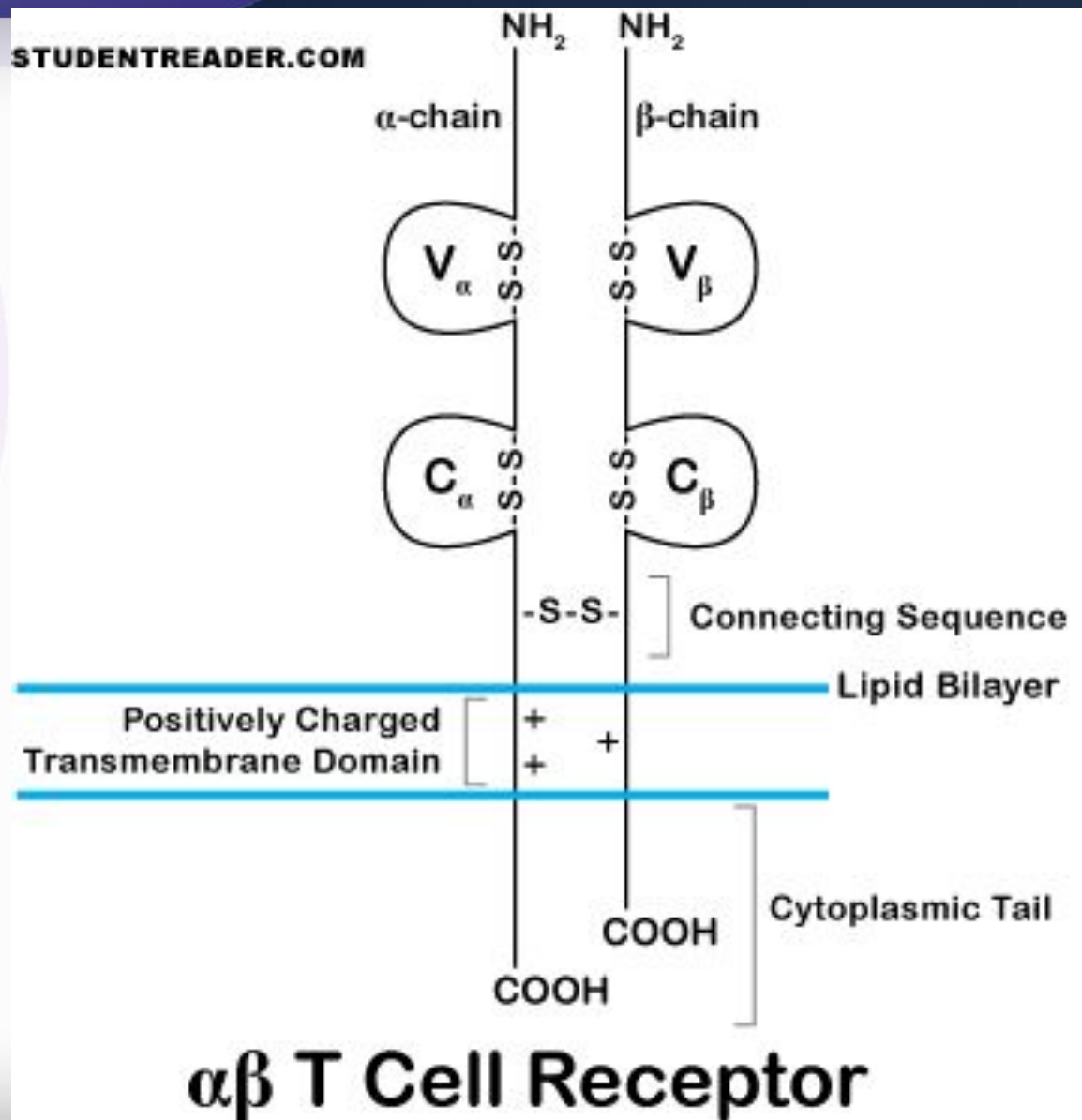
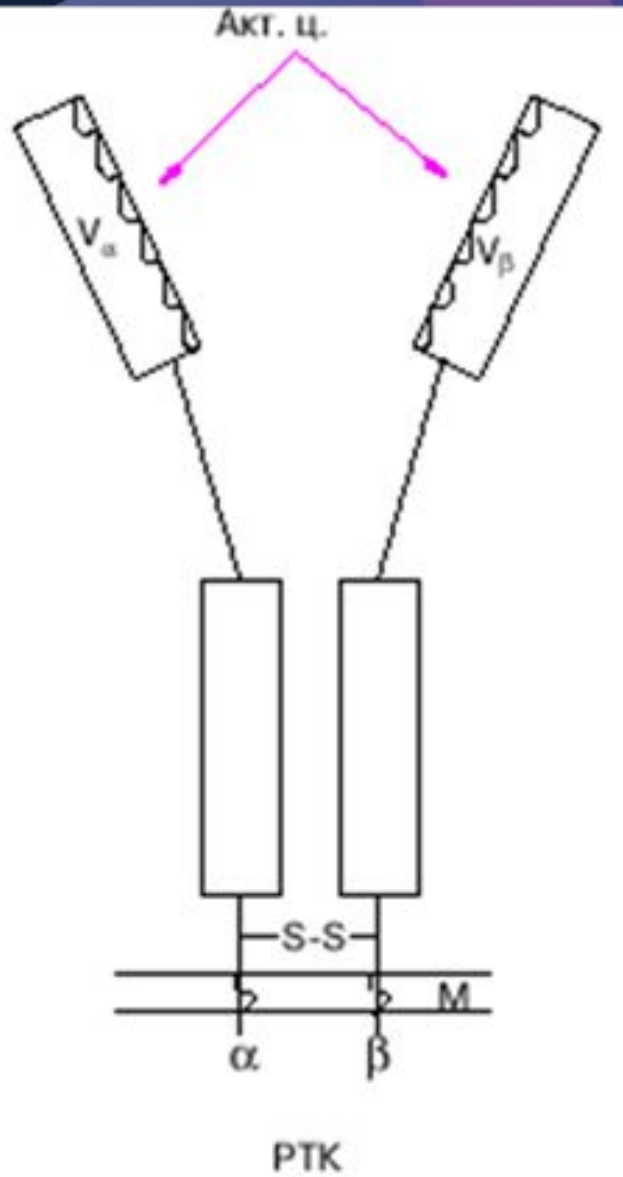
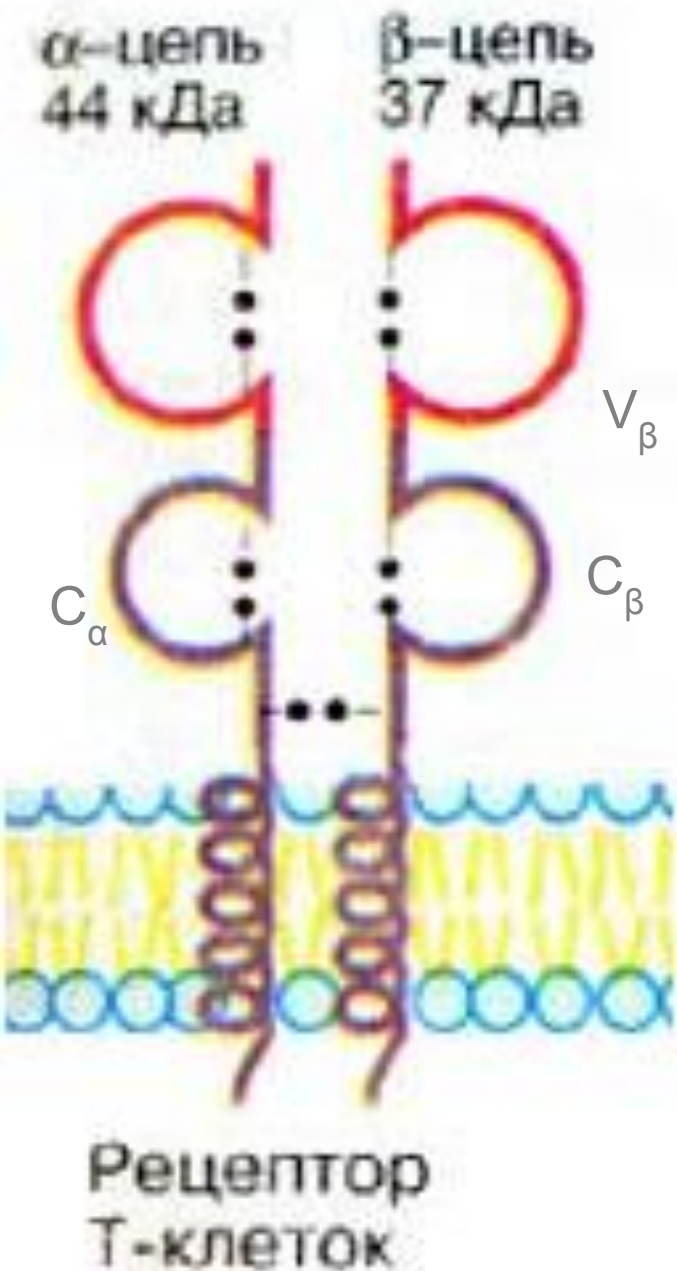
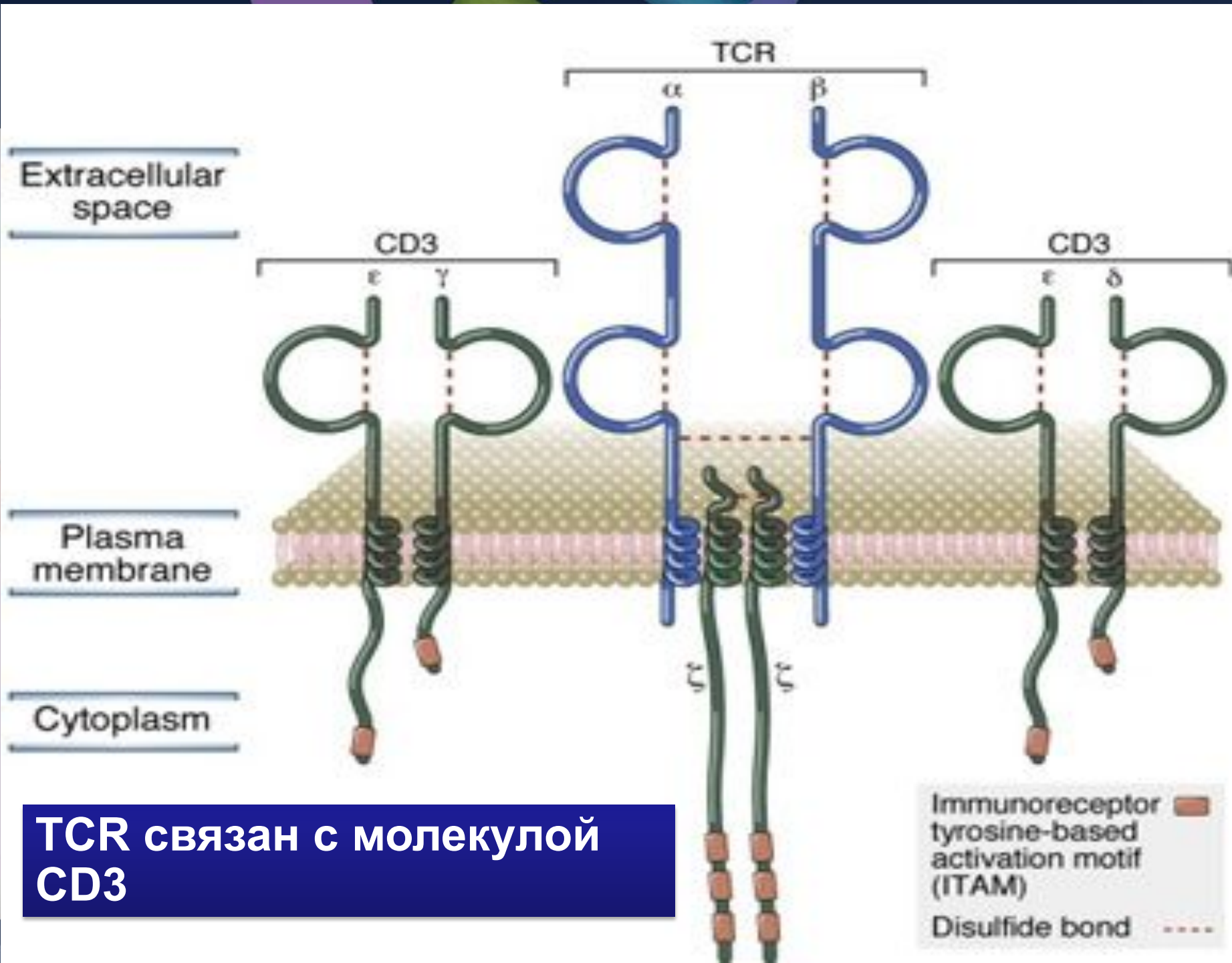


Figure 3.1 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)





TCR – это гетеродимер
в TCR1 входят γ - и δ -цепи,
TCR2 – α - и β -цепи.
Цепи содержат
константный (C) и
вариабельный (V) участки.
Совокупность V-доменов
гетеродимера формирует
АГ-связывающий центр.



TCR связан с молекулой CD3

Дополнительные молекулы

1. молекула **CD4**, обладающая сродством к молекулам **МНС II** класса
2. молекула **CD8**, имеющая сродство к молекулам **МНС I** класса.

Схема строения рецепторного аппарата

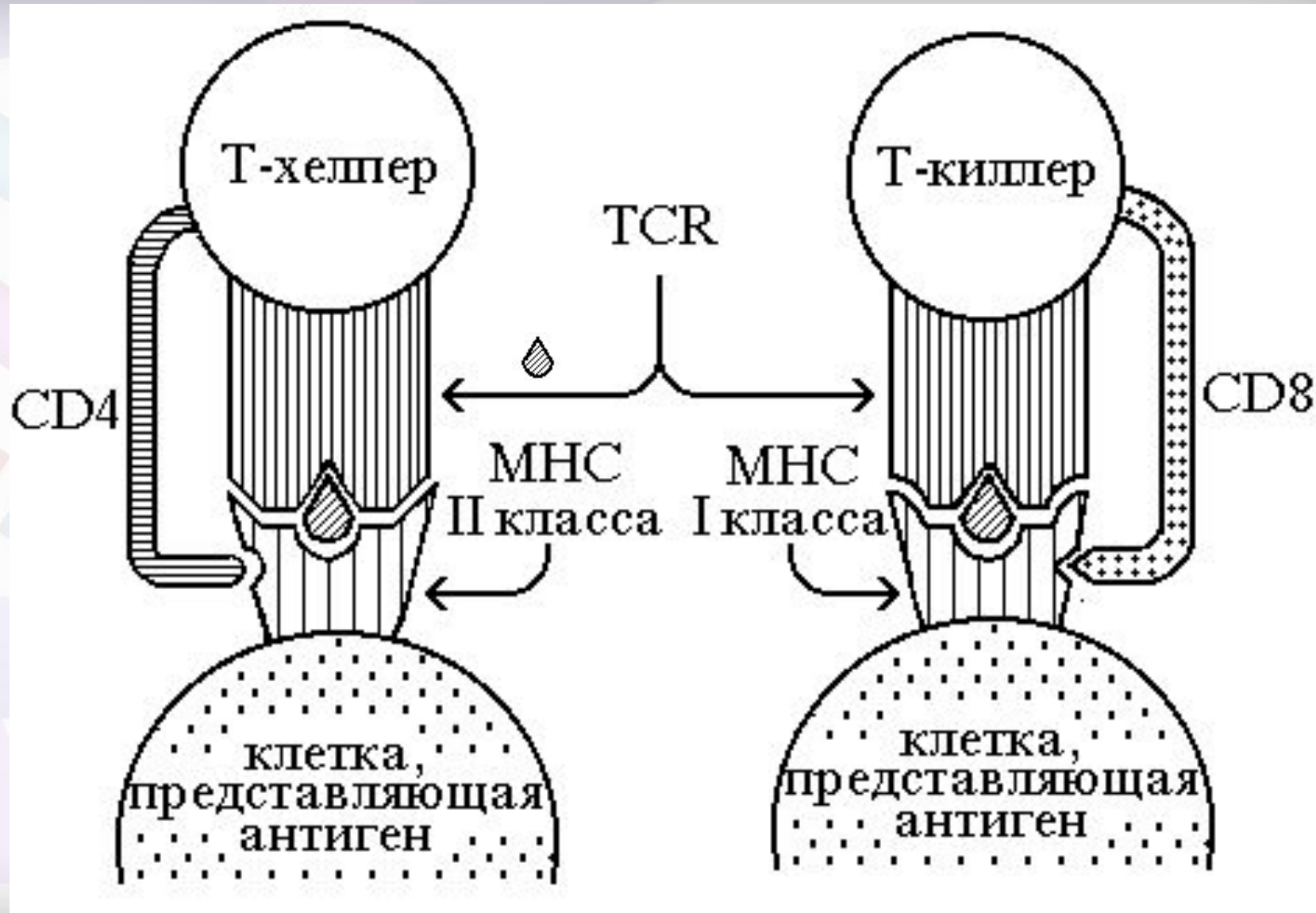
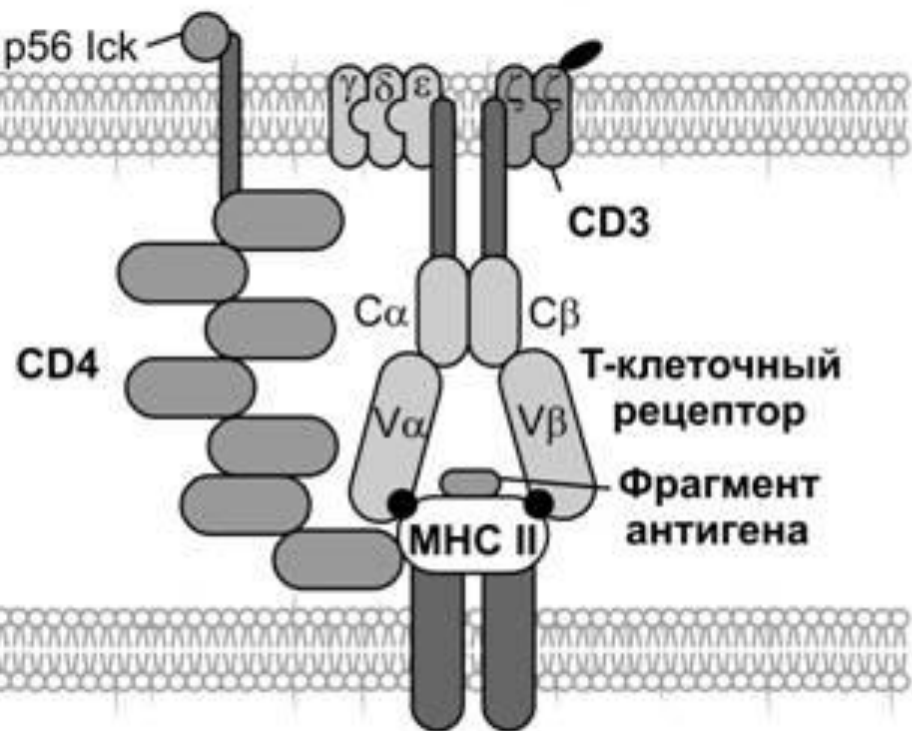


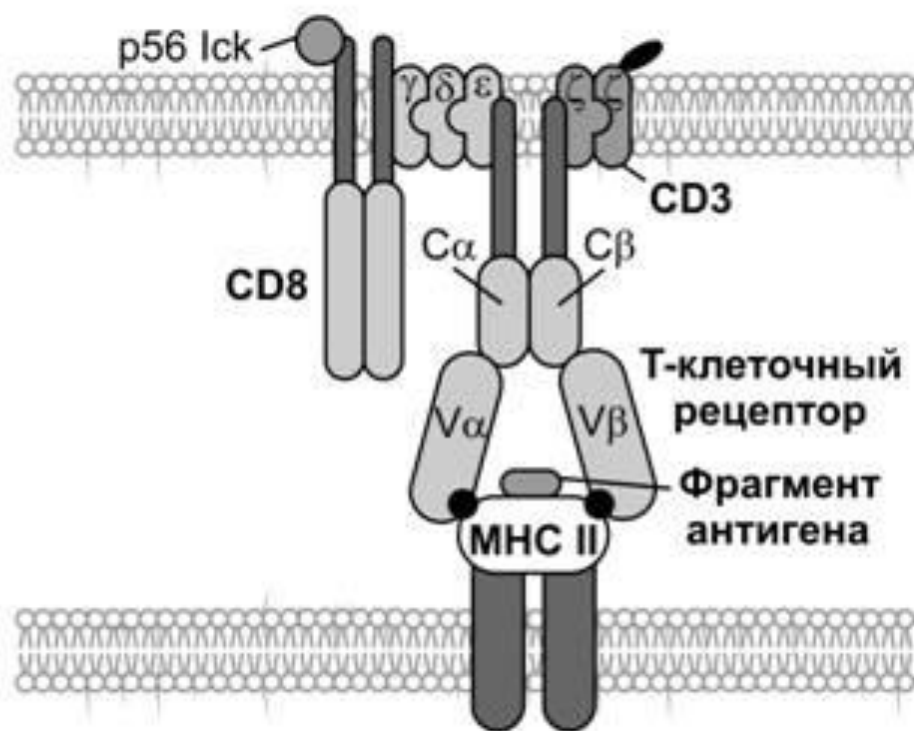
Схема строения рецепторного аппарата

CD4⁺ Т-лимфоцит



Аг-представляющая клетка

CD8⁺ Т-лимфоцит

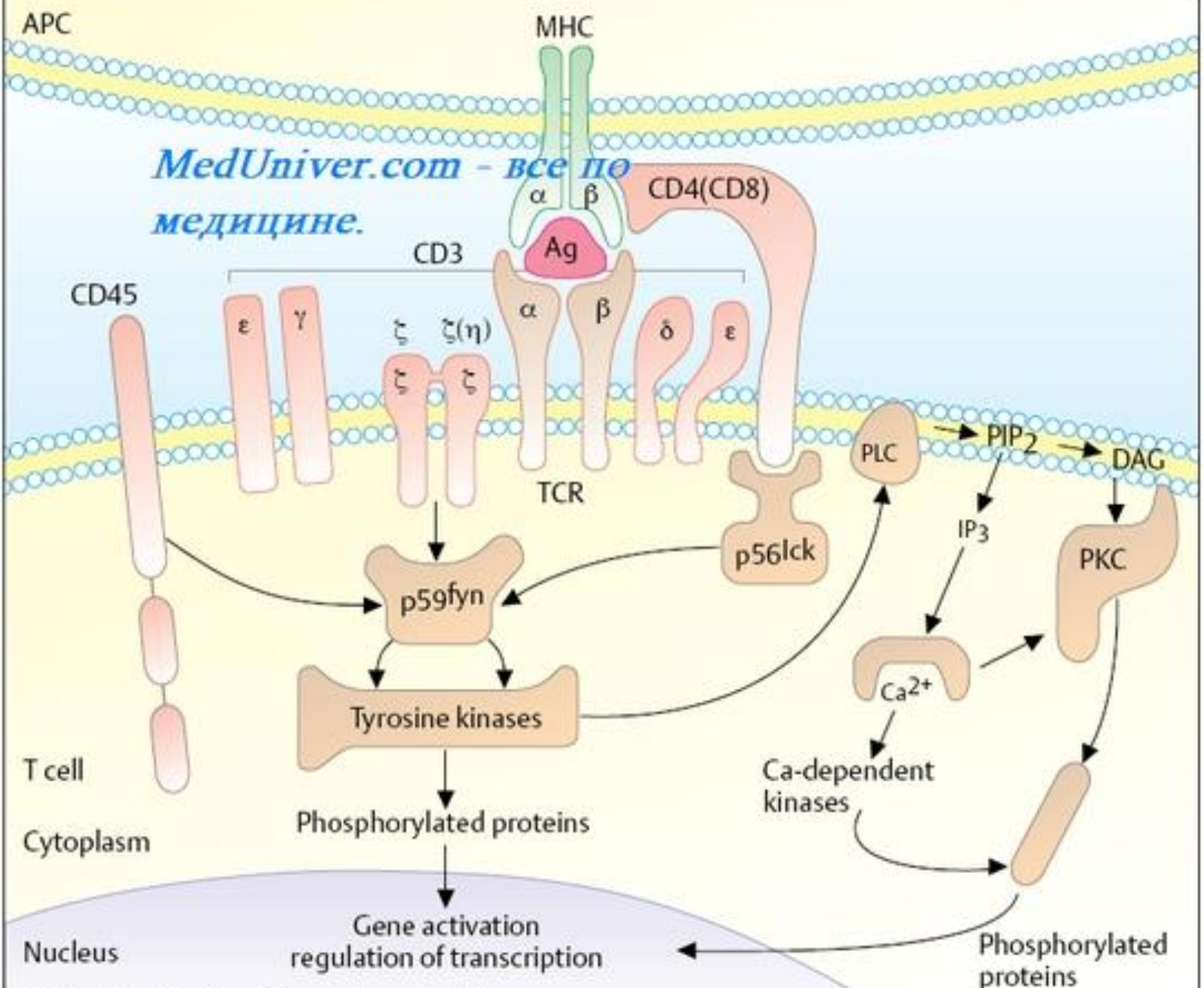


Аг-представляющая клетка



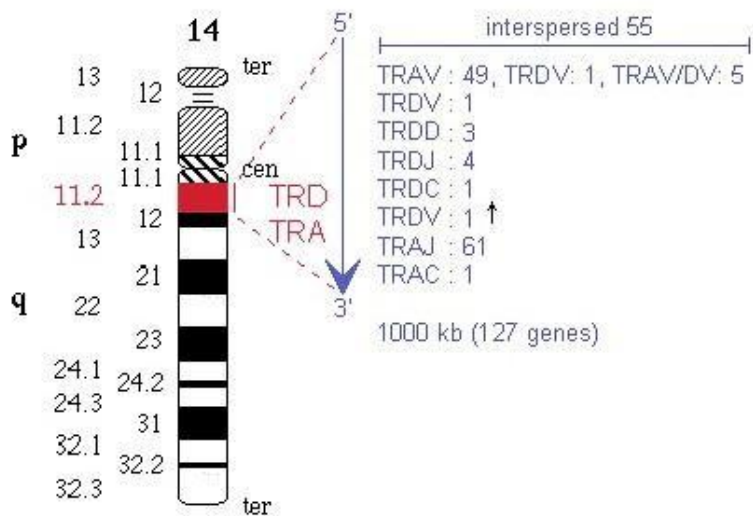
Структура генов TCR

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 3

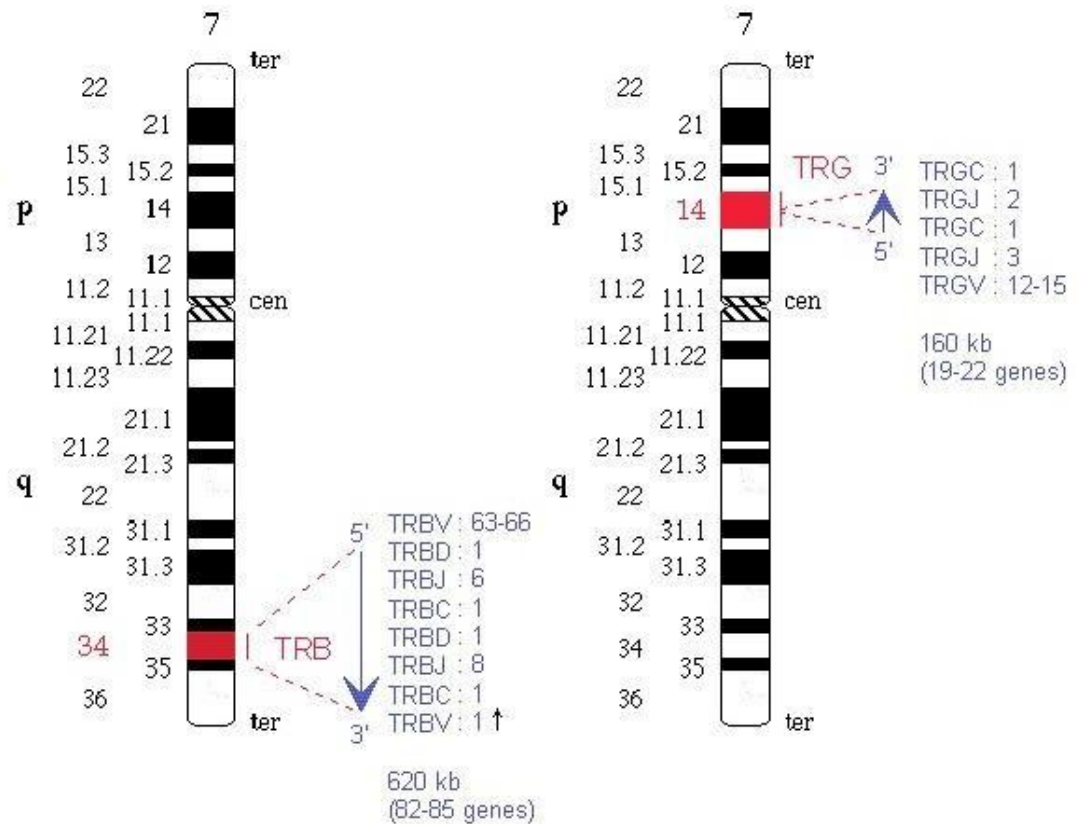


A. T-cell activation: Signal transduction

Chromosomal location of the TCR α/δ , β and γ chain loci in man



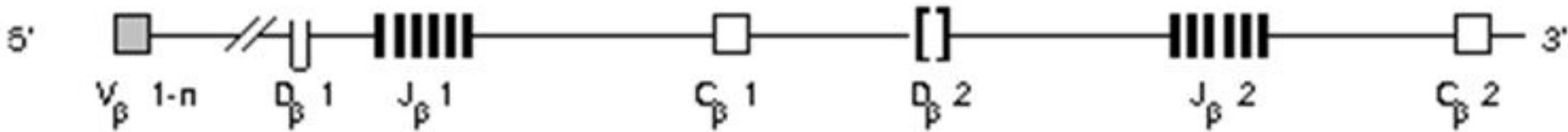
locus representations from the International Immunogenetics Information System (IMGT) server (<http://www.imgt.org/>)



Локализация генов TCR

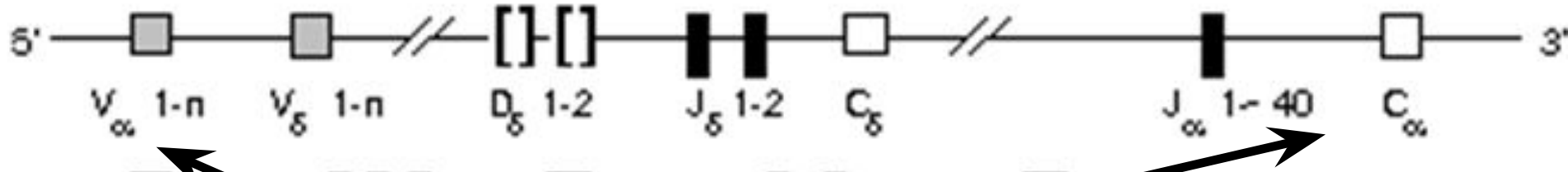
ГЕНЫ	Номер хромомосы
	человек
TCR (антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов)	
α-цепь и δ-цепь	14q11
β-цепь	7q32-34
γ-цепь	7p14-15
Мембранных антигенов Т-лимф.	
CD3	11
CD4	12
CD8	2

Организация генов β -цепи TCR



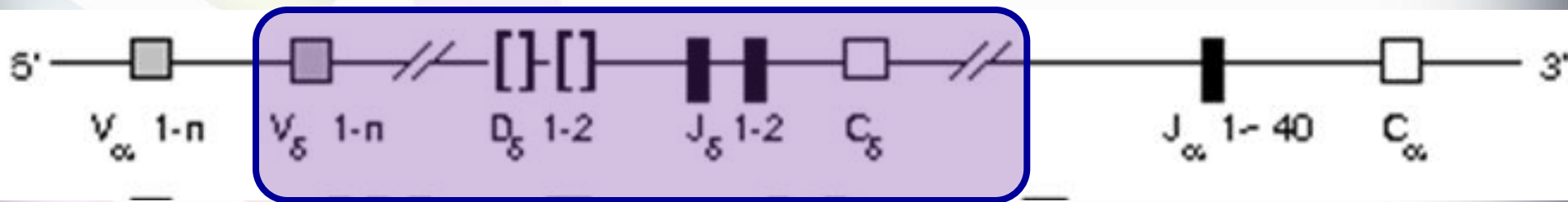
Ген β -цепи (TCR β) состоит из зародышевых генов переменных участков V_{β} и удвоенных наборов генов участка разнообразия D_{β} 1, D_{β} 2, соединительного участка J_{β} 1, J_{β} 2 и константных участков C_{β} 1, C_{β} 2

Организация генов α -цепи TCR



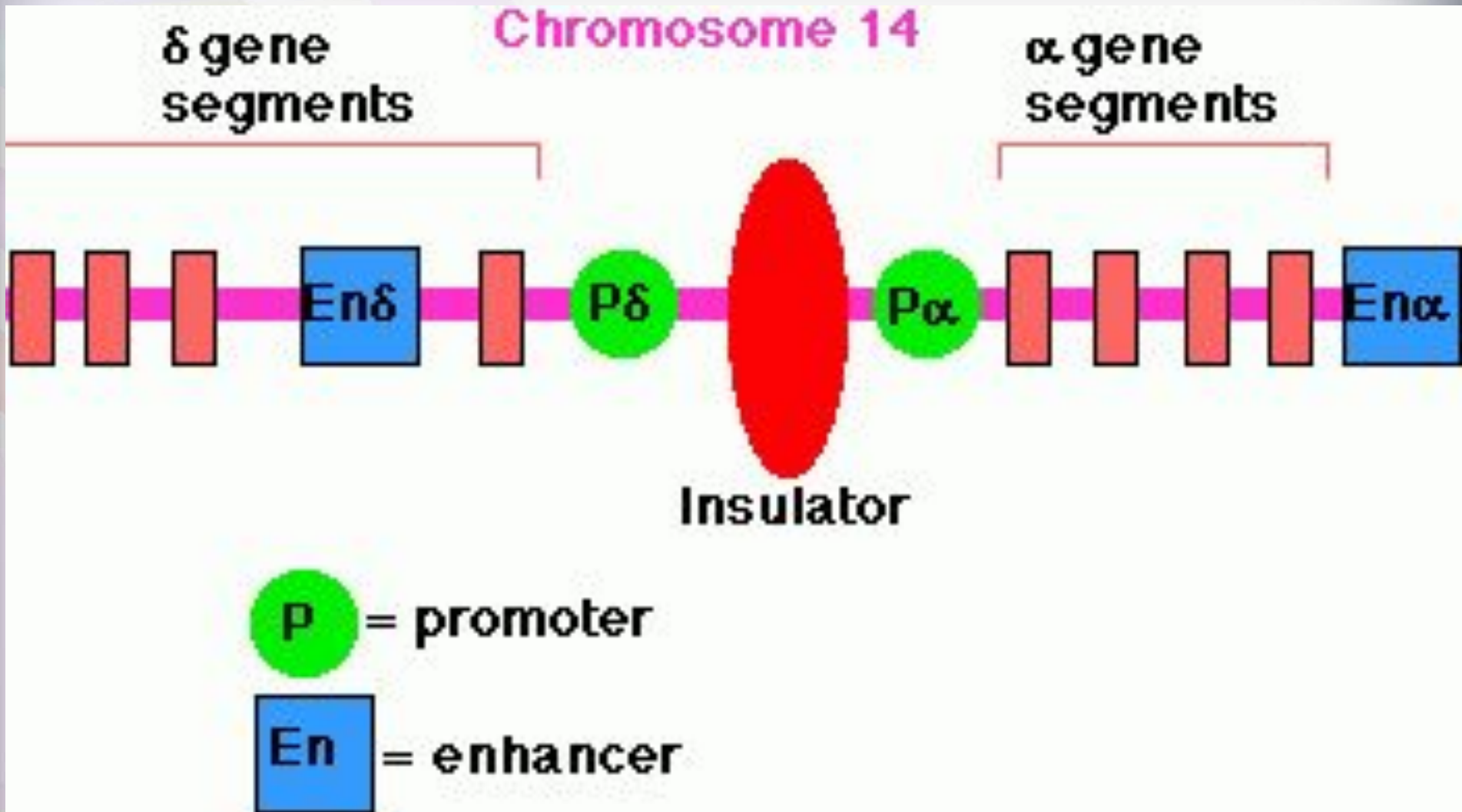
Ген **α -цепи** состоит из множественных переменных генов **$V\alpha$** , объединенных в семейства, расположенных последовательно, по меньшей мере 40 генов соединительного участка **$J\alpha$** и одного гена **$C\alpha$** константного участка 5' конца.

Организация генов δ -цепи TCR



Система генов δ -цепи состоит из V_δ , D_δ , J_δ и C_δ сегментов и расположена в локусе TCR α между генами TCR α переменного и TCR α соединительного участков.

Инсулятор в гене TCR



Организация генов γ -цепи TCR



Семейство генов γ -цепи имеет состоит их 3 типов зародышевых генов V_γ , J_γ , C_γ .



Перестройки генов TCR

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 3

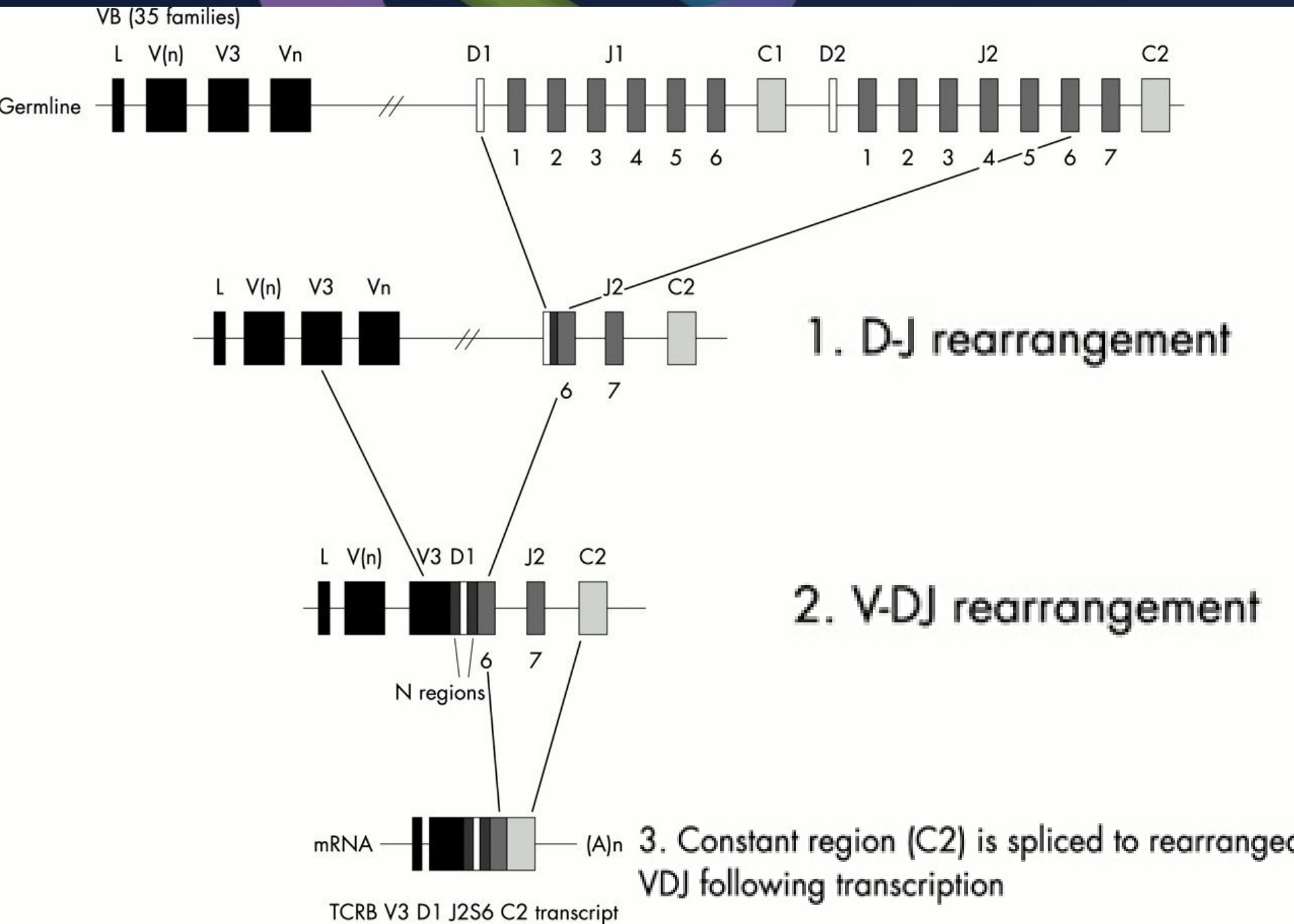
Первая перестройка

Перестройка генов TCR γ и δ

Если она эффективна, субъединицы TCR γ / δ , вместе с комплексом белков CD3 экспрессируются на поверхности T $\gamma\delta$ - клеток.

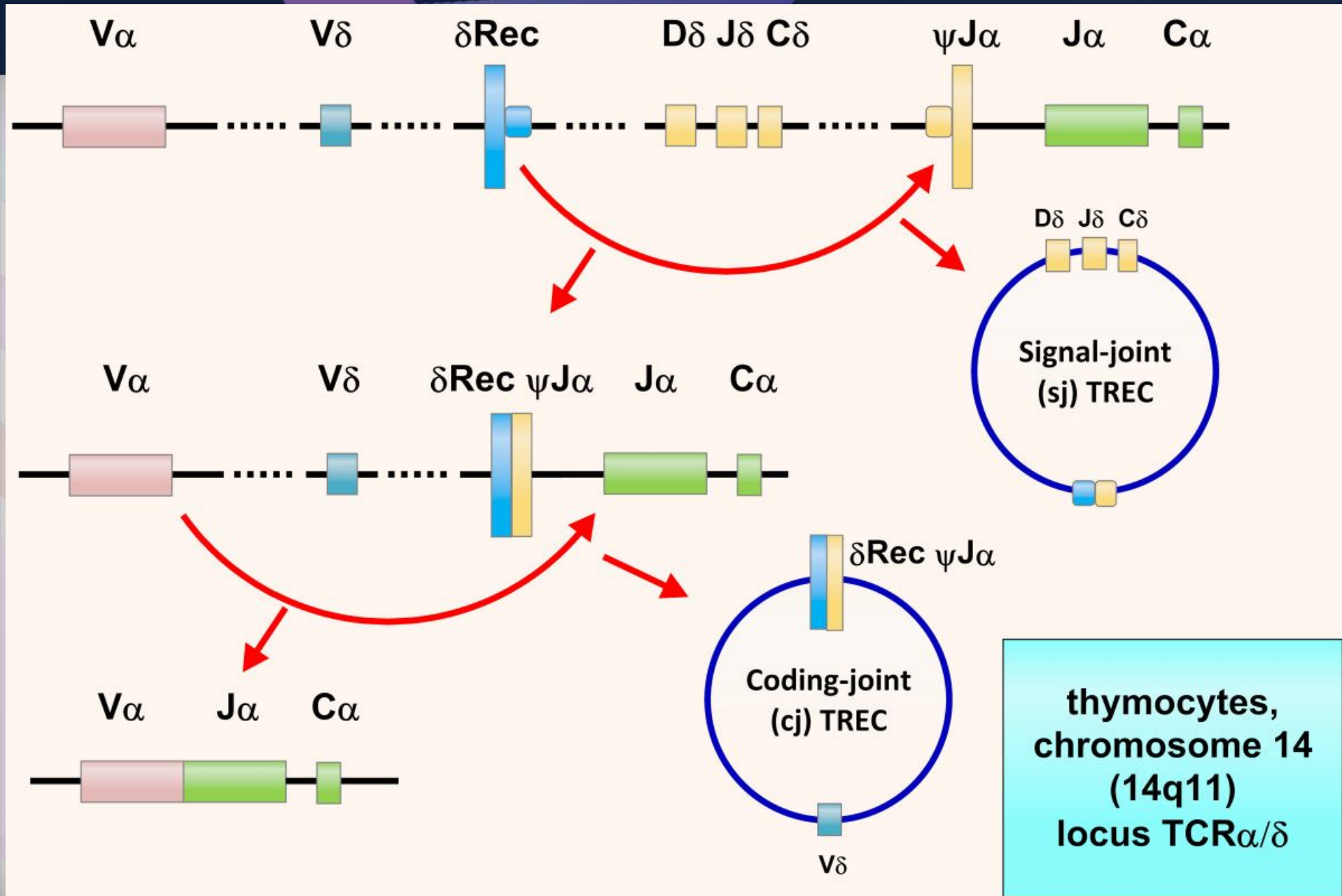
Вторая перестройка

Предшественники Т-клеток, в которых продуктивная реаранжировка TCR γ/δ гена не произошла, могут начать реаранжировку генов **TCR β**

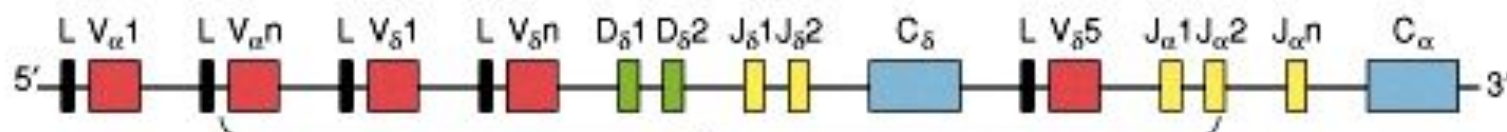


Вторая перестройка

Гены TCR α проходят реаранжировку и экспрессируются, позволяя начать продукцию и экспрессию на клеточной поверхности гетеродимера α/β . Он ассоциируется с CD3 комплексом и экспрессируется на поверхности T $\alpha\beta$ -клеток



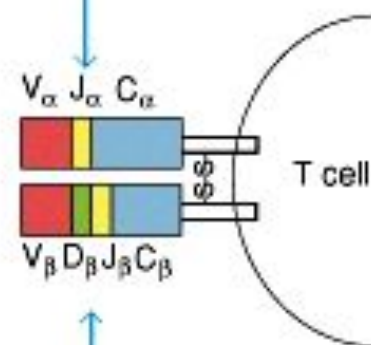
Germ-line α -chain DNA



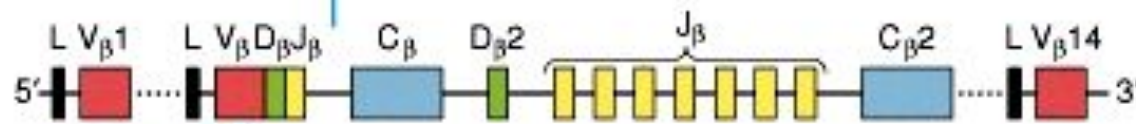
Rearranged α -chain DNA



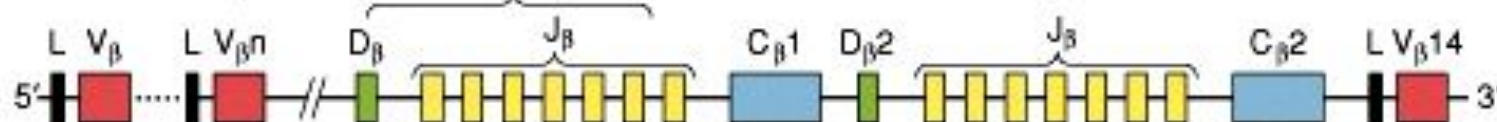
Protein product $\alpha\beta$ heterodimer

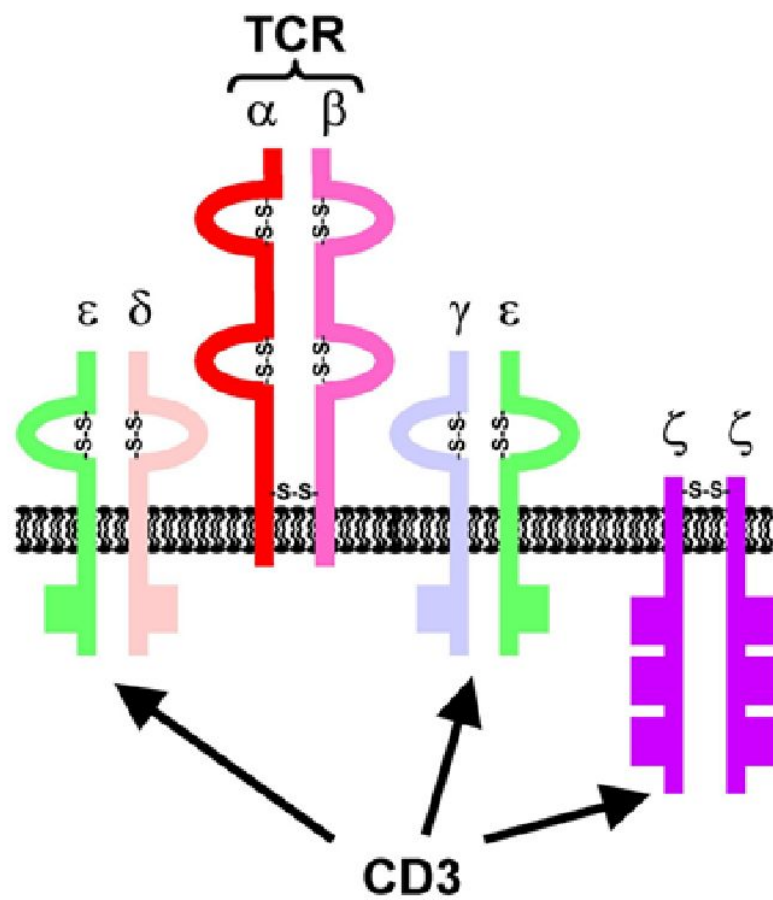


Rearranged β -chain DNA



Germ-line β -chain DNA



A**B**