

# **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 презентирются 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

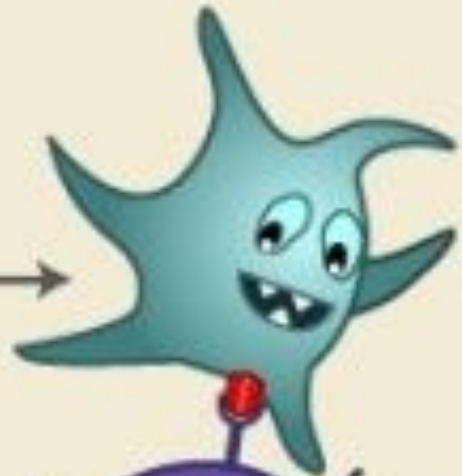
3. The phagocyte presents the antigen to a helper T cell



1. A phagocyte "eats" a bacteria.



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



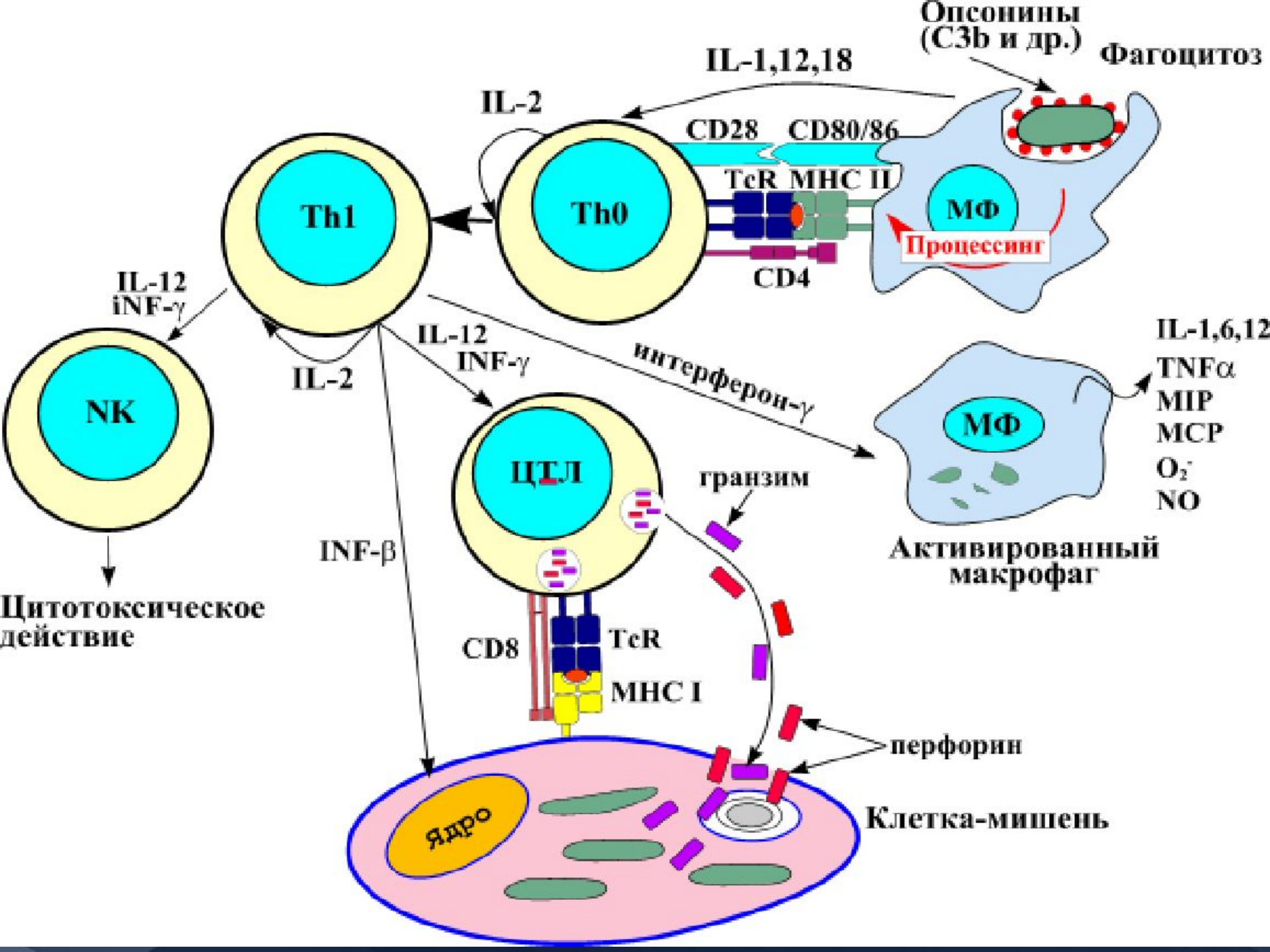
helper T cell



activated helper T cell

4. The helper T cell is activated.



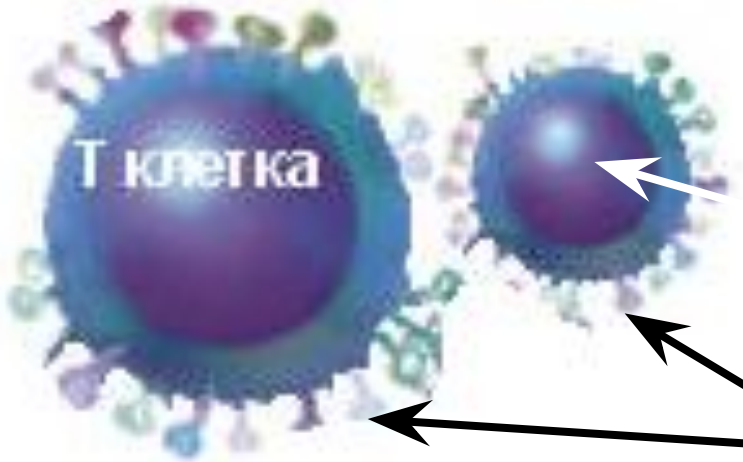




# **T-лимфоциты**

**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%

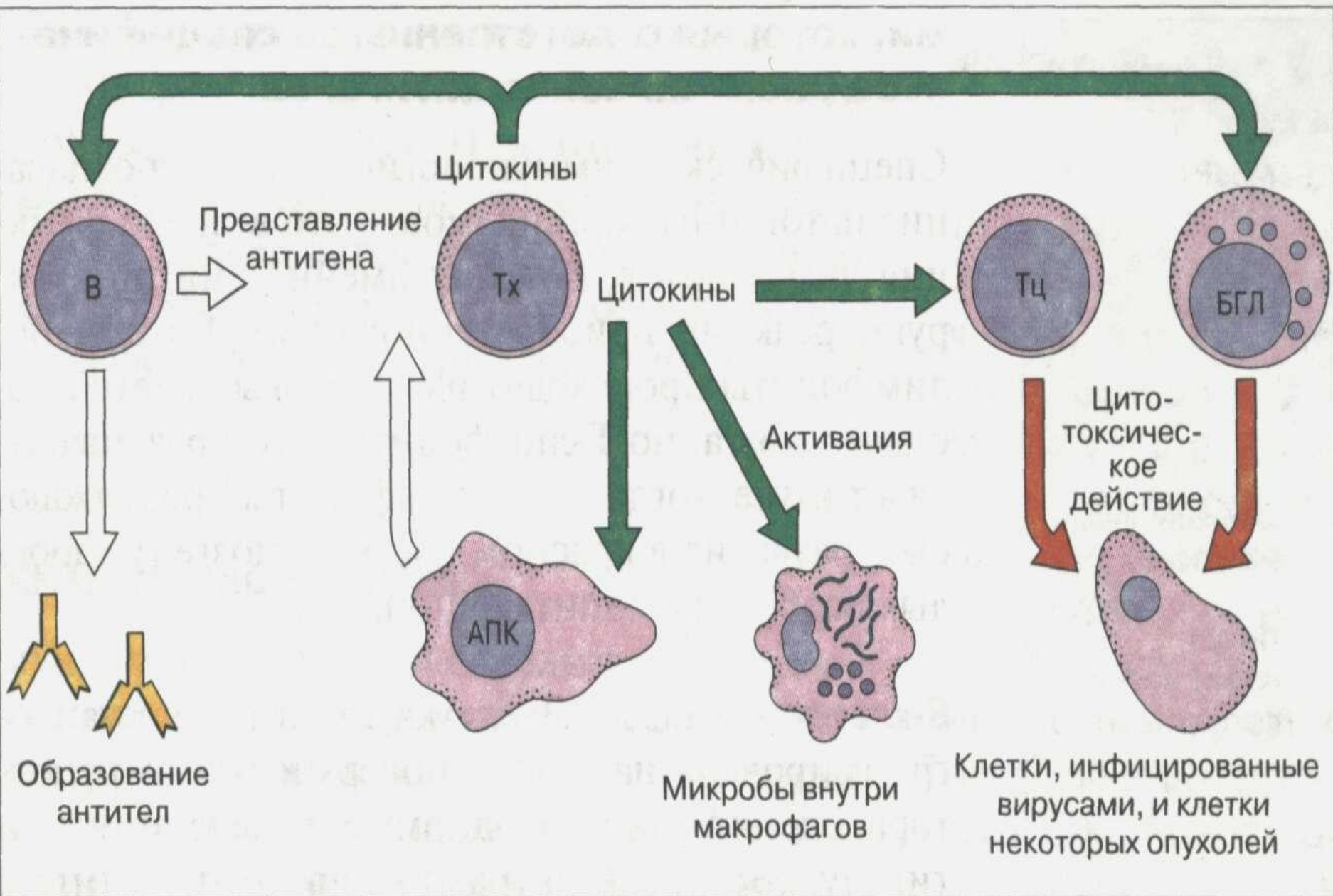
Функция

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

```
graph TD; A[Компоненты Т-системы] --> B[ТИМУС]; A --> C[Т-КЛЕТКИ]; A --> D[ЦИТОКИНЫ];
```

## 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



МНС +  
вирусный  
антиген

Вирусный  
антиген

Молекула  
МНС



Вирусифицированная  
клетка

**CD8 T-клетки**  
пептиды + MHC класса I

ИЛ-12  
IFN- $\gamma$

**Цитотоксические T-клетки (CTL)**

**ЦИТО-ТОКСИНЫ**



Вирус инфицированная клетка

Fas-ligand

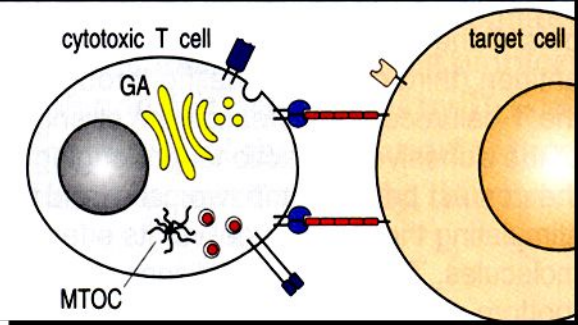
Fas-Receptor

- Цитотоксины**
- перфорин-1
  - гранзимы

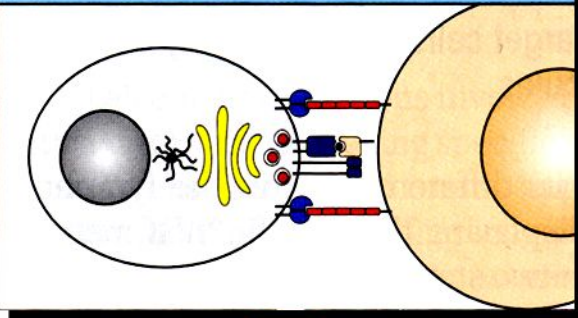
- Другие**
- Fas-Ligand
  - IFN- $\gamma$
  - TNF- $\alpha$
  - TNF- $\beta$

**Апоптоз**

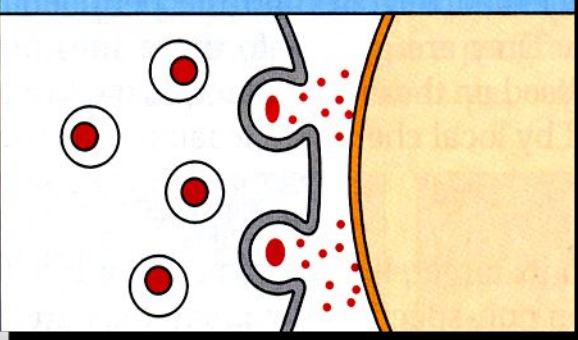
**Collision and non-specific adhesion**



**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.

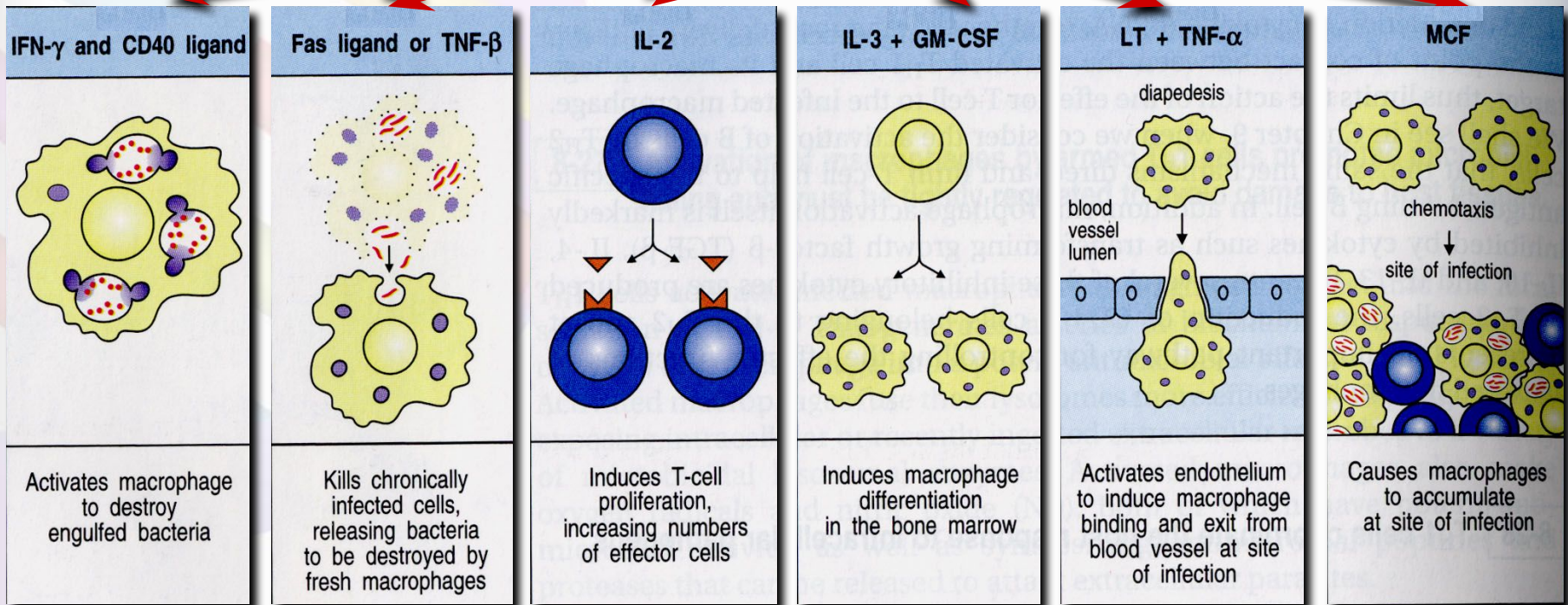
Делятся на 2 функциональных типа:

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

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

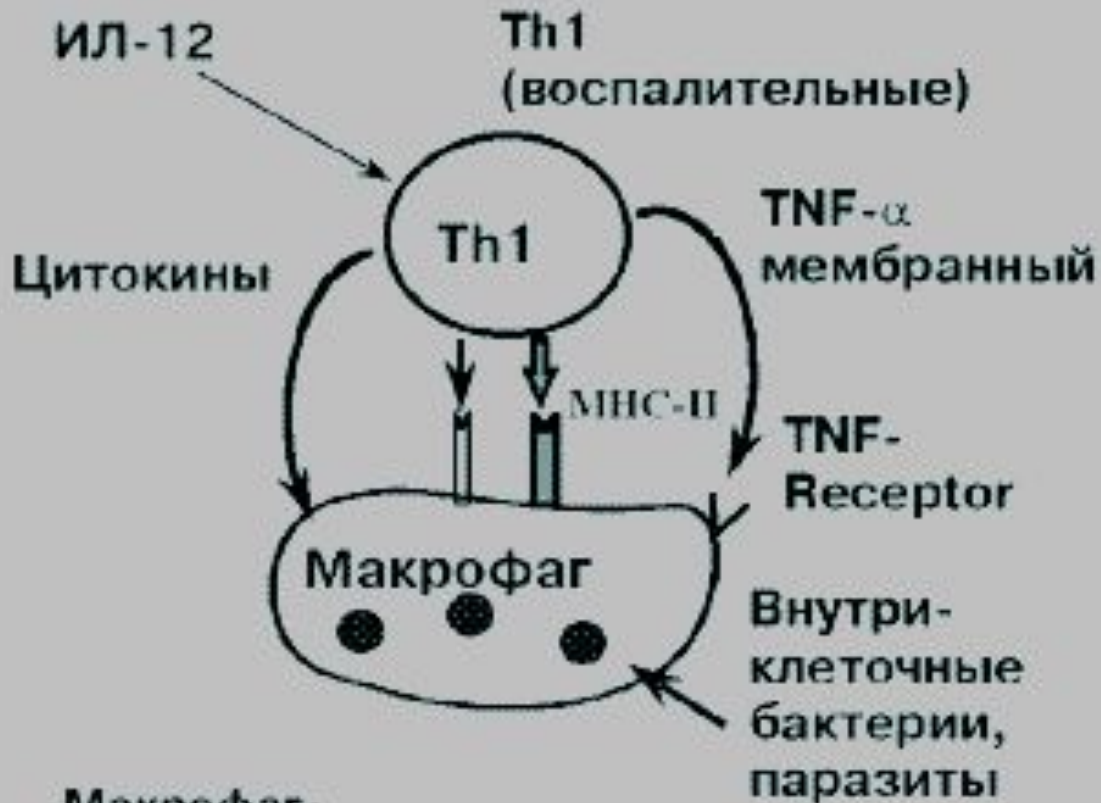


# Activated $T_H1$ cell



# CD4 T-клетки

пептиды + MHC класса II



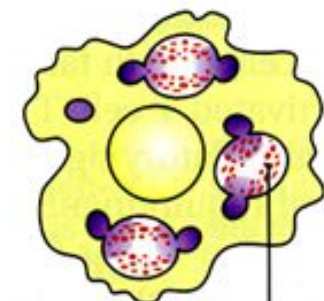
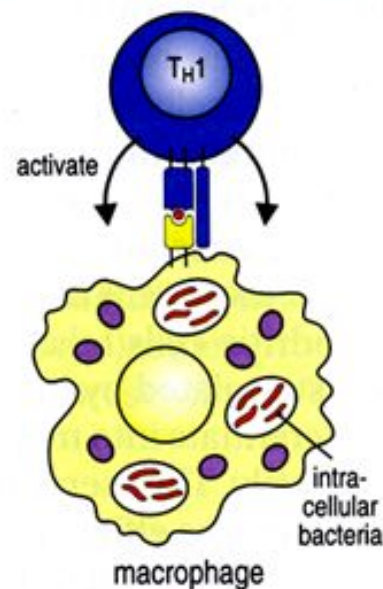
Макрофаг-активирующие цитокины

- IFN- $\gamma$
- GM-CSF
- TNF- $\beta$

Другие

- IL-3
- IL-2

Th1 cells





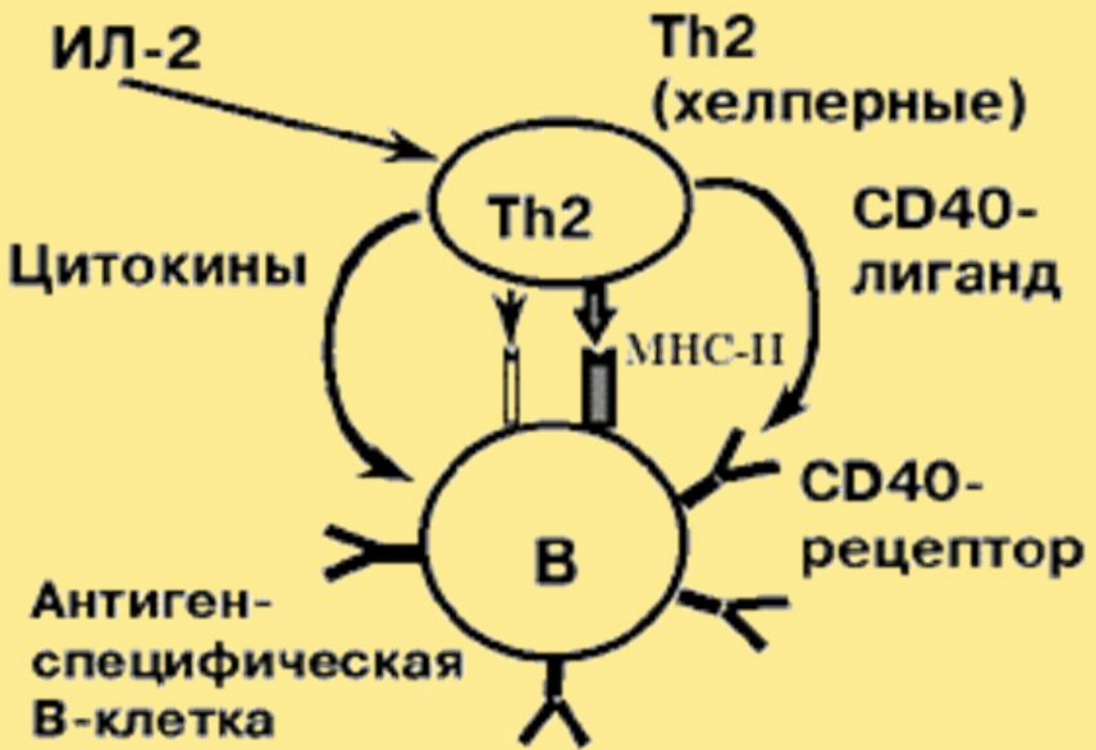
# Функциональные классы эффекторных Т-клеток

## 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.

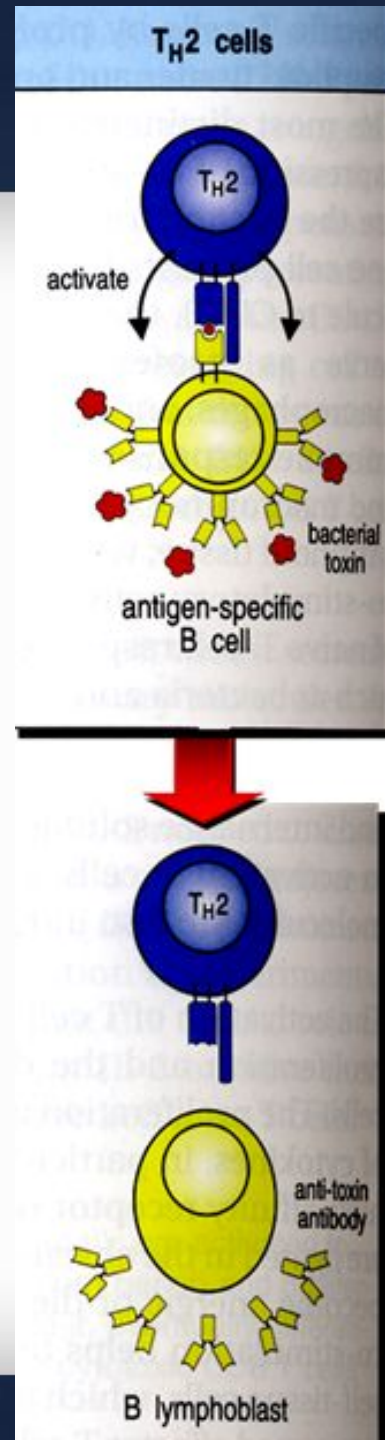
*Эти процессы лежат в основе гуморального иммунитета.*


**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

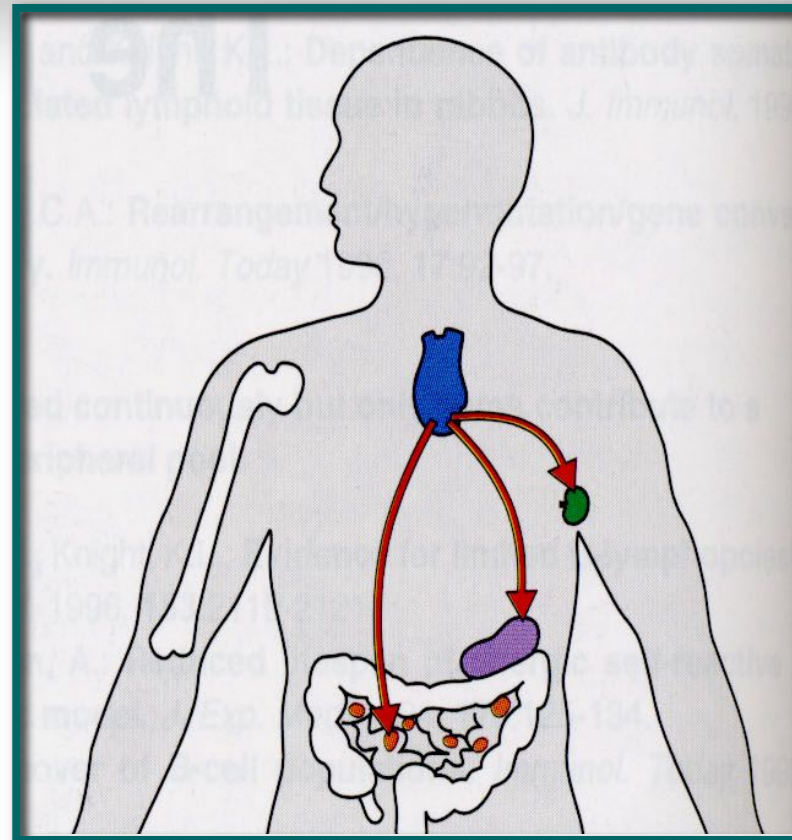
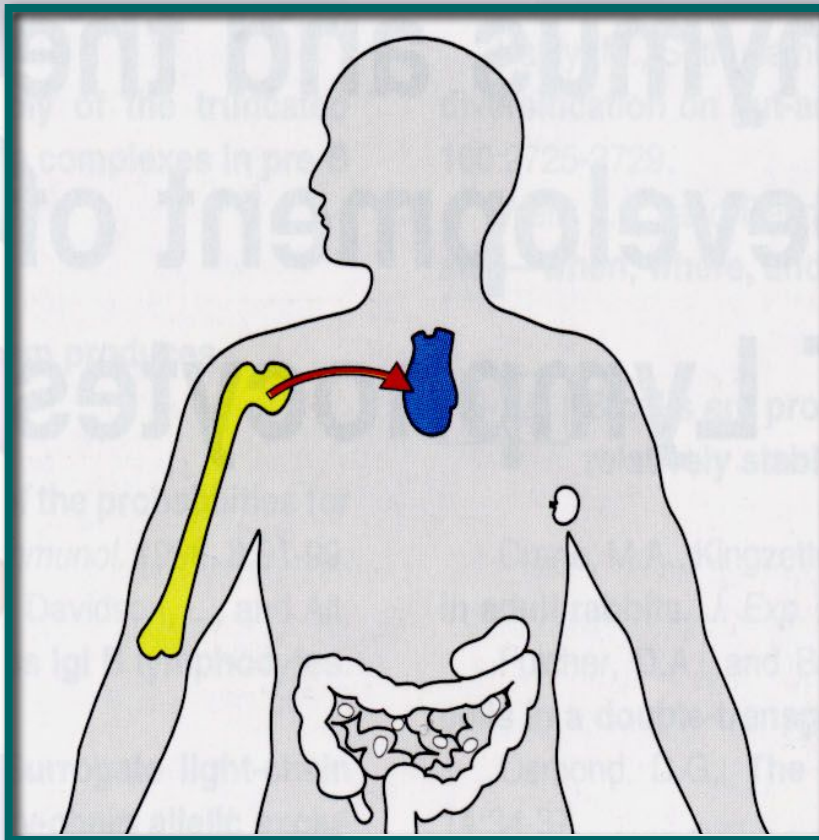




# Дифференцировка Т-лимфоцитов

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

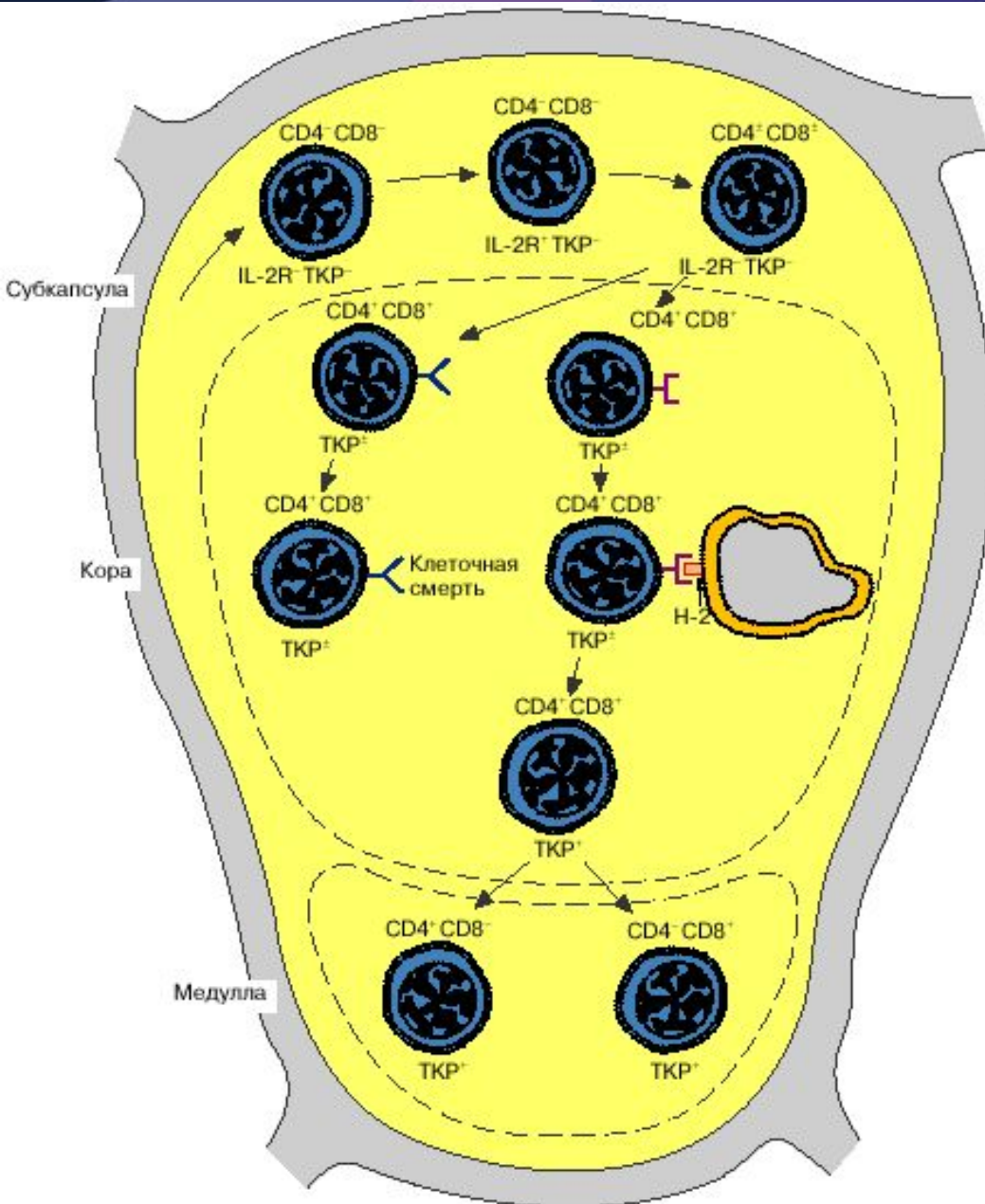


Рис. 82. В-лимфоциты (а) и Т-лимфоциты (б) (по Pollack, 1978).





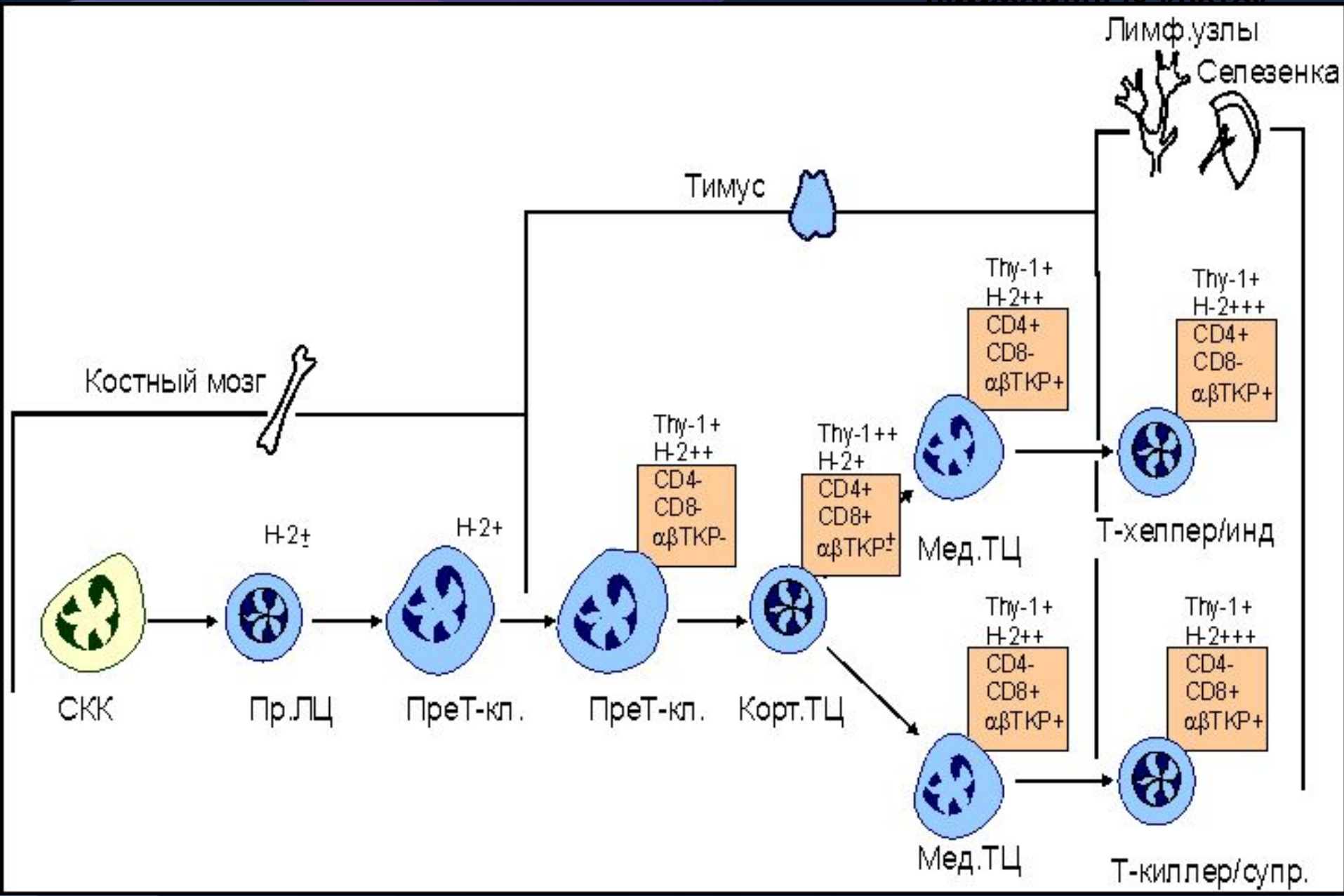
# Схема дифференцировки Т-клеток в тимусе



***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**

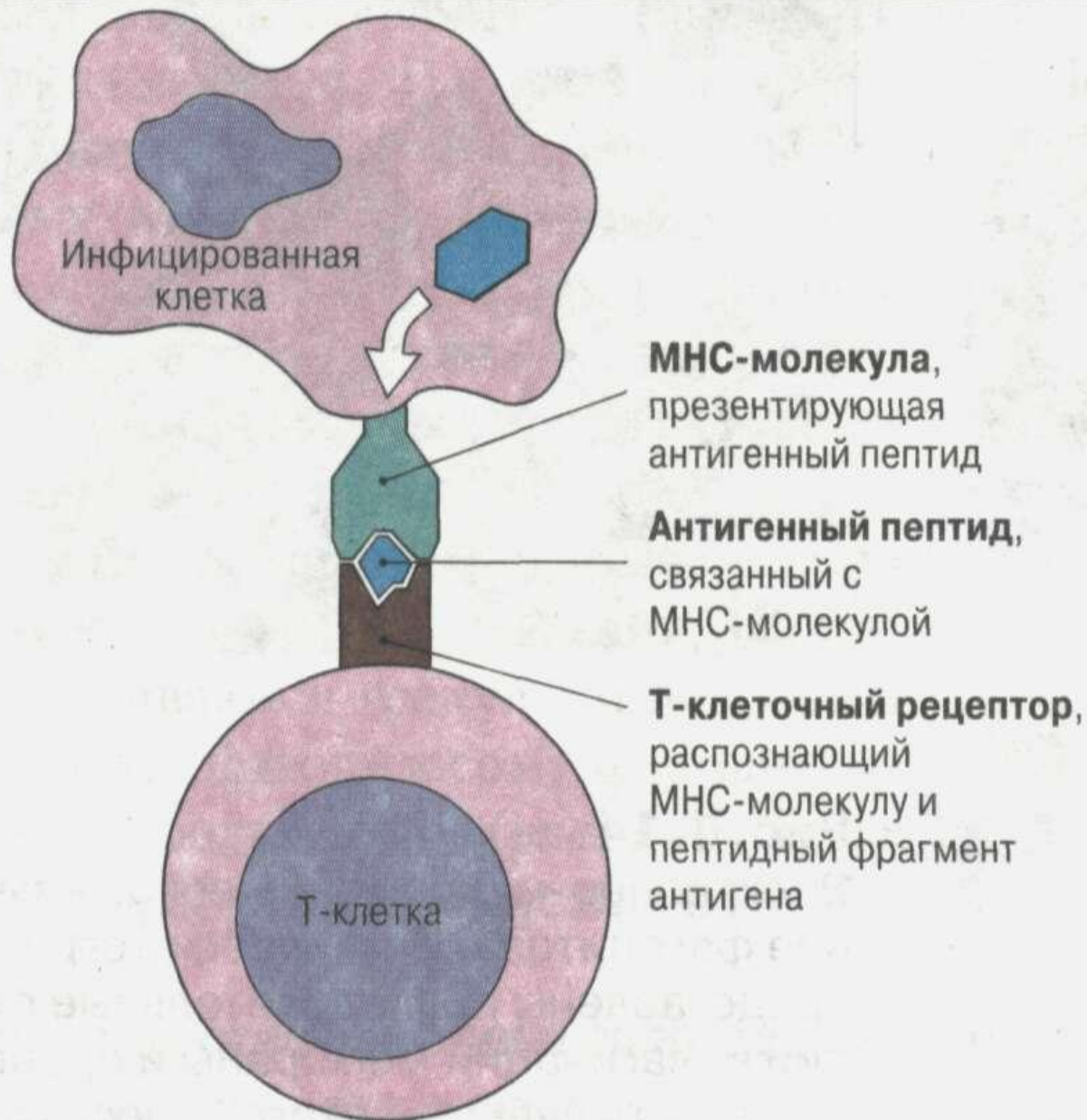
**ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 3**

- 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**

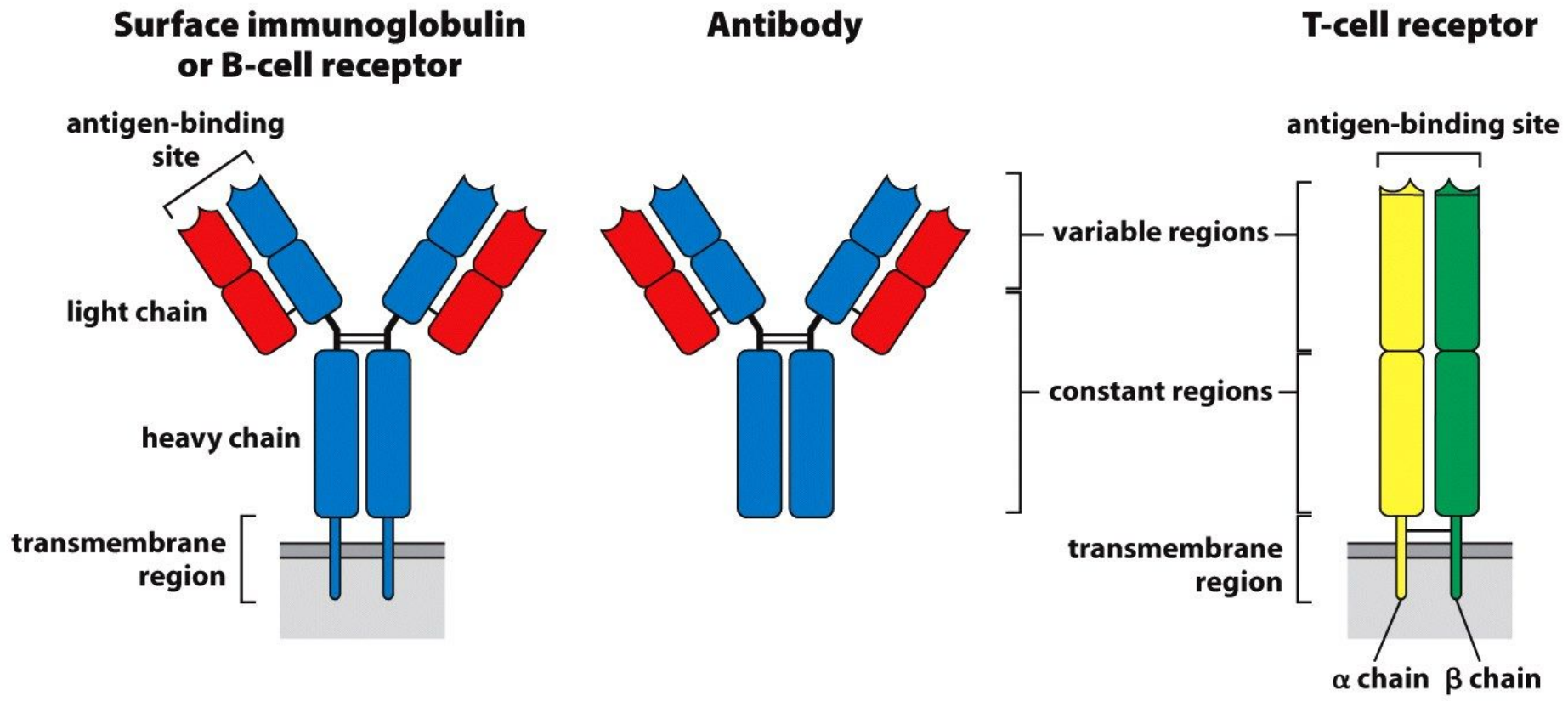
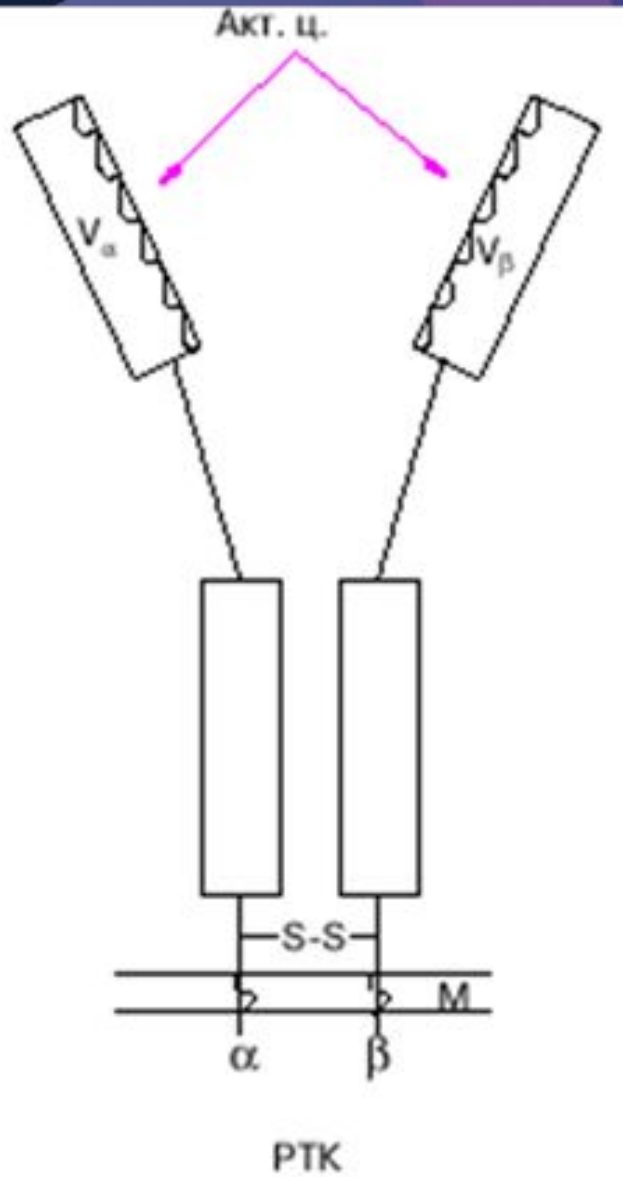
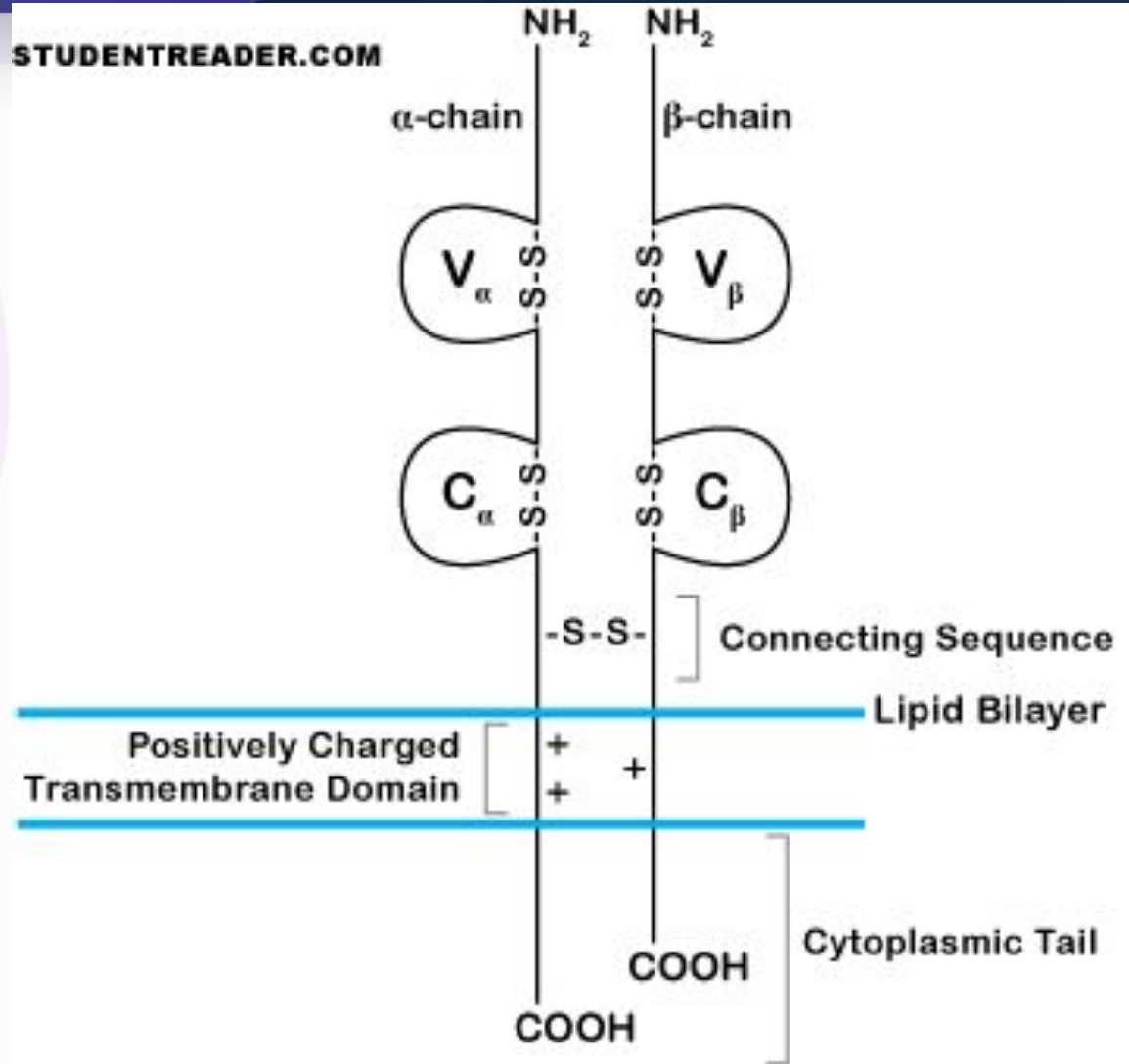


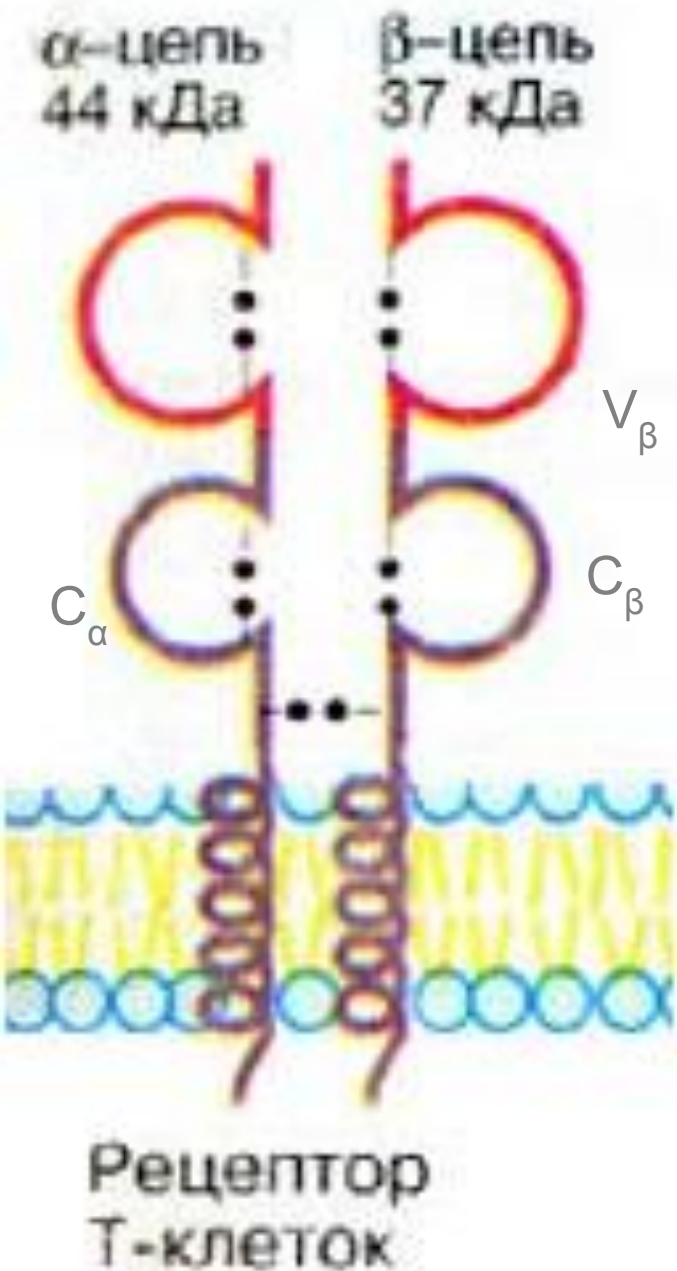
Figure 3.1 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)



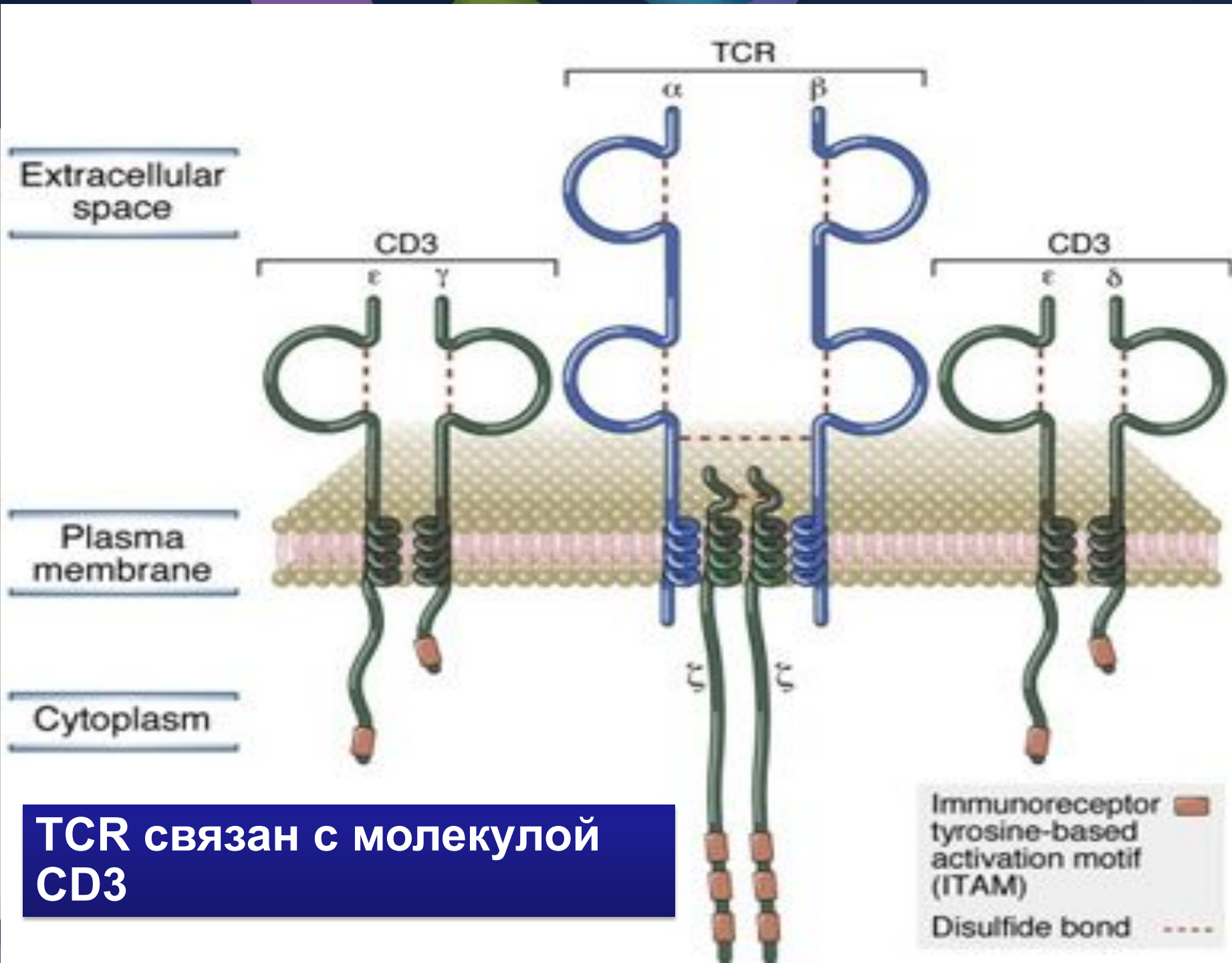
STUDENTREADER.COM



## $\alpha\beta$ T Cell Receptor



**TCR – это гетеродимер**  
в TCR1 входят  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепи,  
TCR2 –  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи.  
Цепи содержат  
константный (C) и  
вариабельный (V) участки.  
Совокупность V-доменов  
гетеродимера формирует  
АГ-связывающий центр.



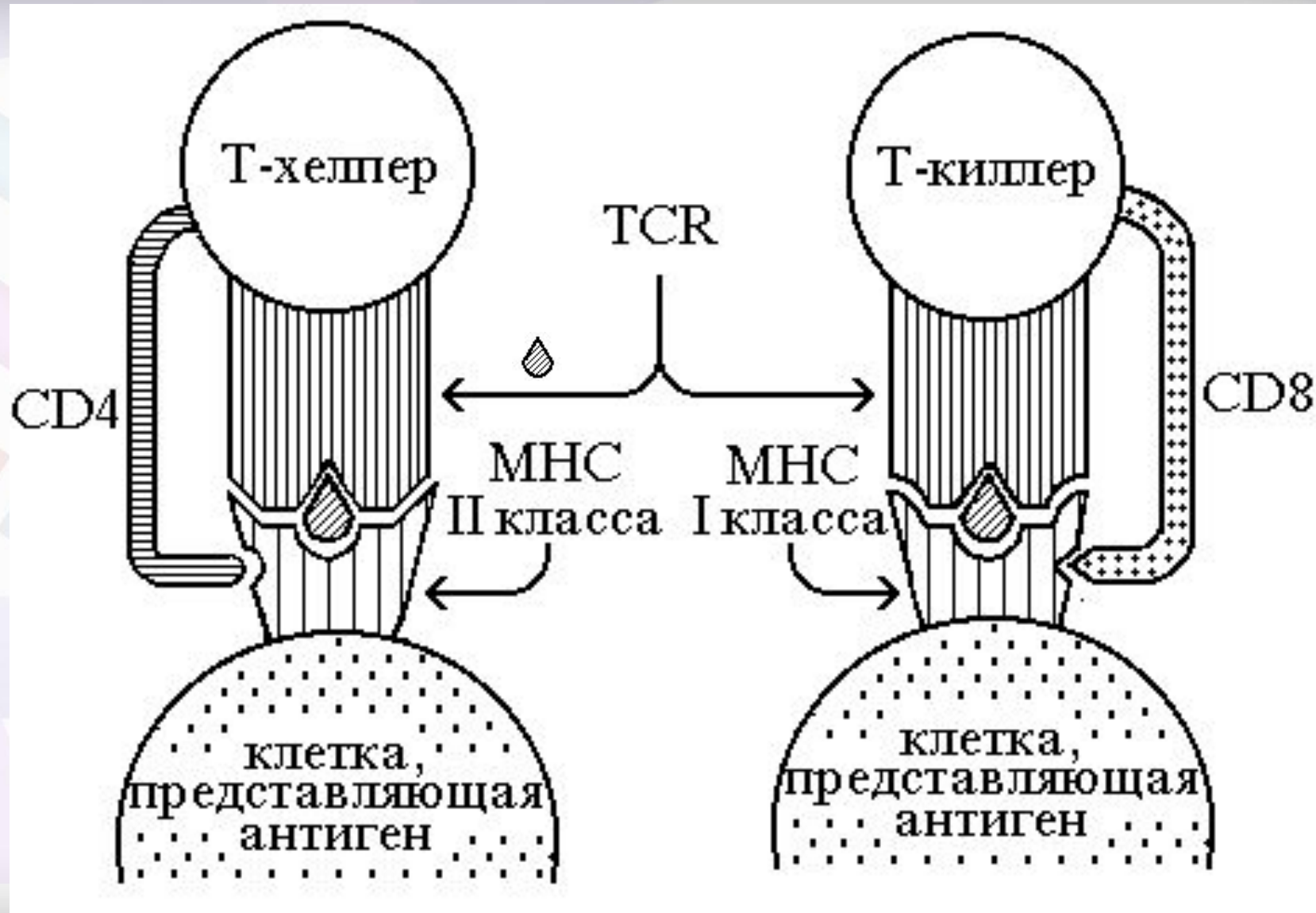
**TCR связан с молекулой CD3**



# Дополнительные молекулы

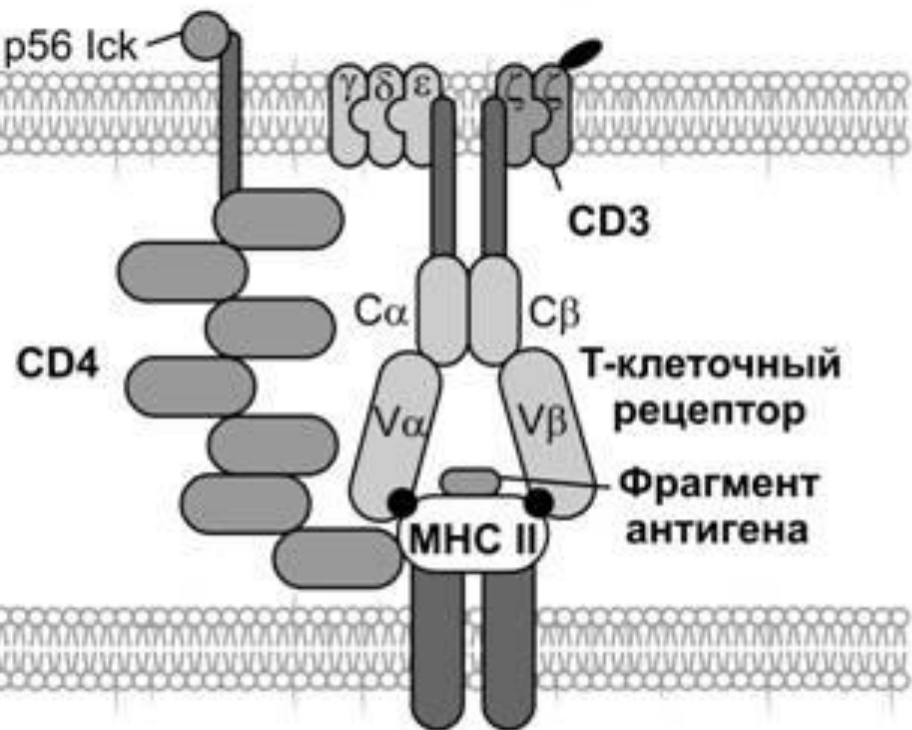
1. молекула **CD4**, обладающая сродством к молекулам **МНС II** класса
2. молекула **CD8**, имеющая сродство к молекулам **МНС I** класса.

# Схема строения рецепторного аппарата



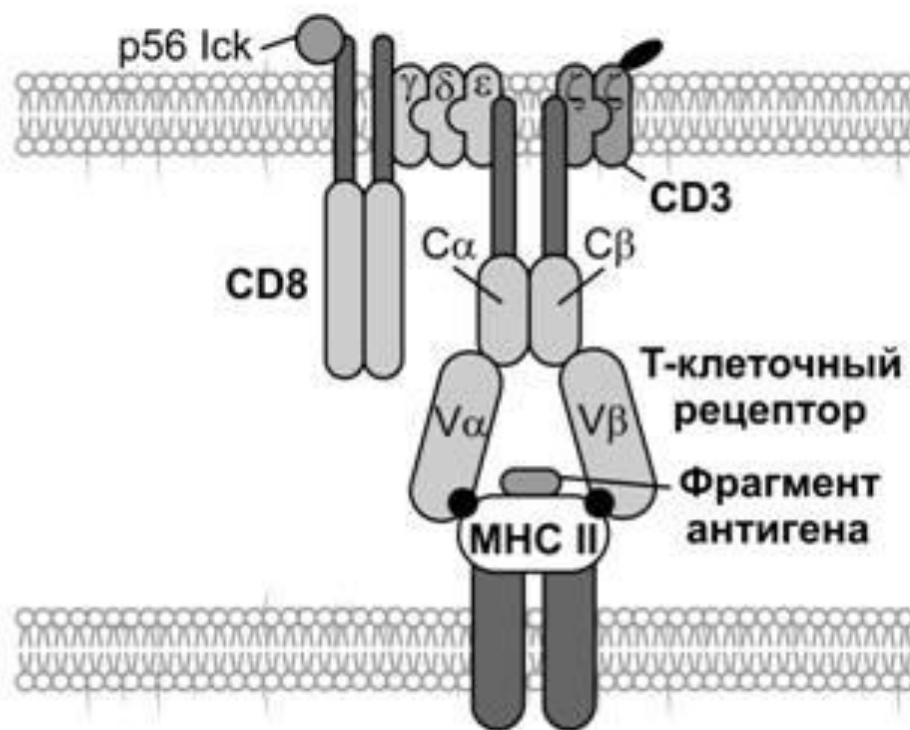
# Схема строения рецепторного аппарата

**CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцит**



**Аг-представляющая клетка**

**CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцит**



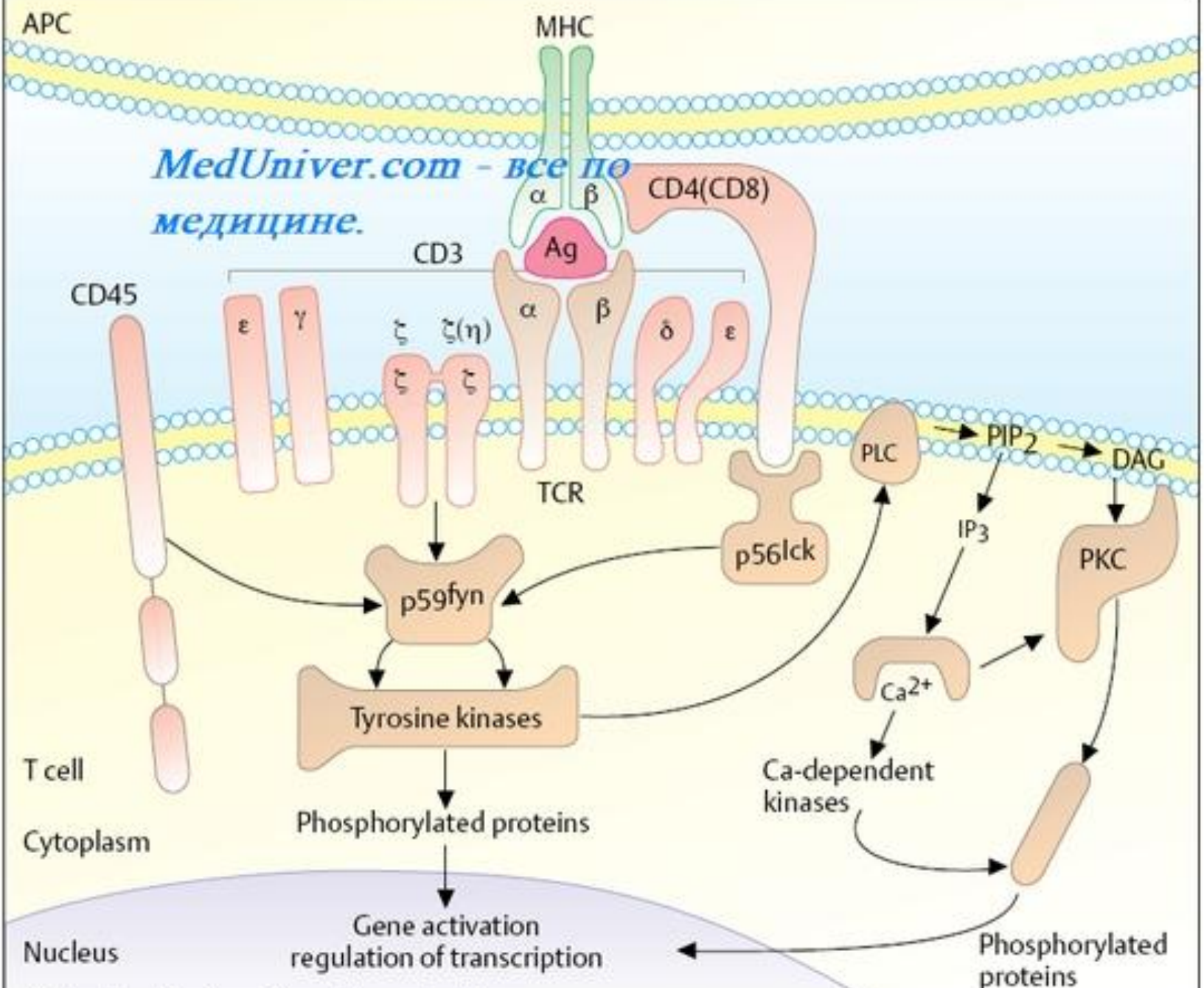
**Аг-представляющая клетка**



# Структура генов TCR

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 3

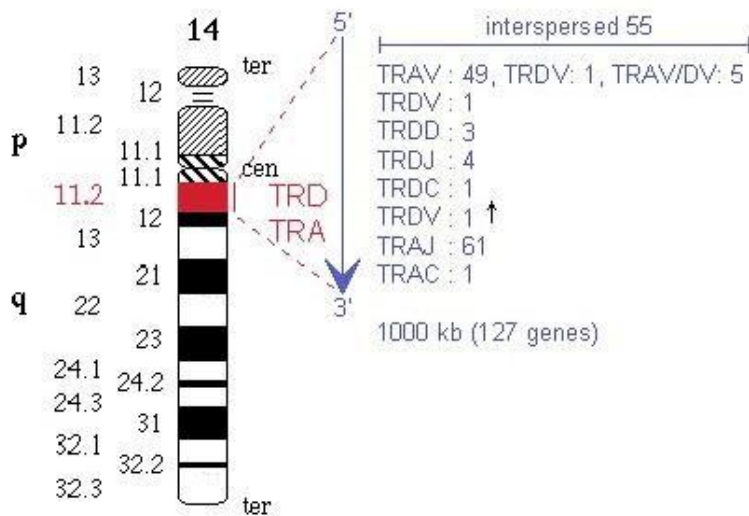




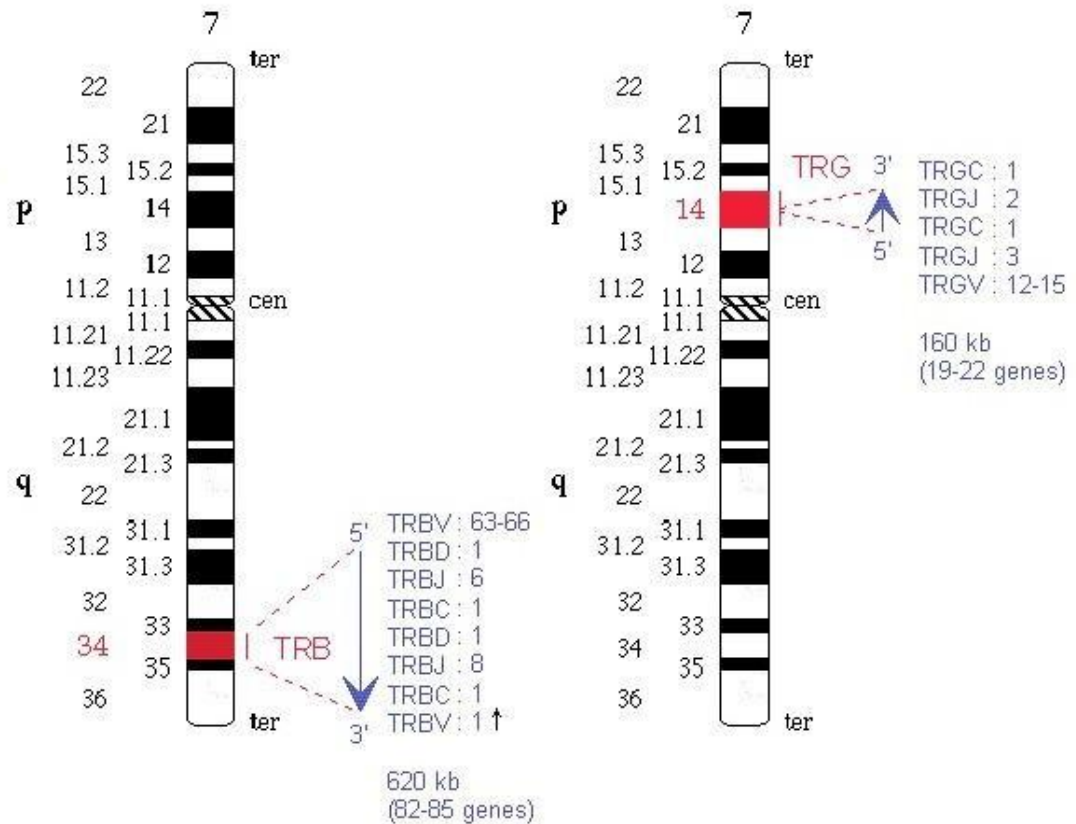
**A. T-cell activation: Signal transduction**



# Chromosomal location of the TCR $\alpha/\delta$ , $\beta$ and $\gamma$ chain loci in man



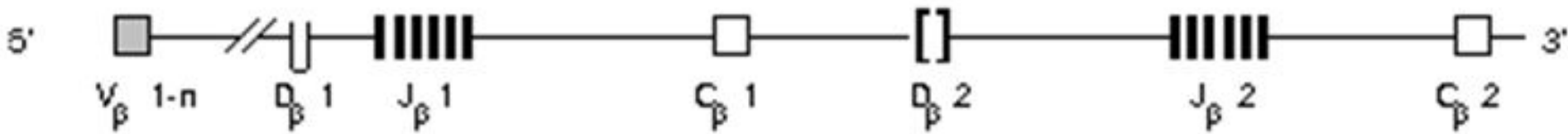
locus representations from the International Immunogenetics Information System (IMGT) server (<http://www.imgt.org/>)



# Локализация генов TCR

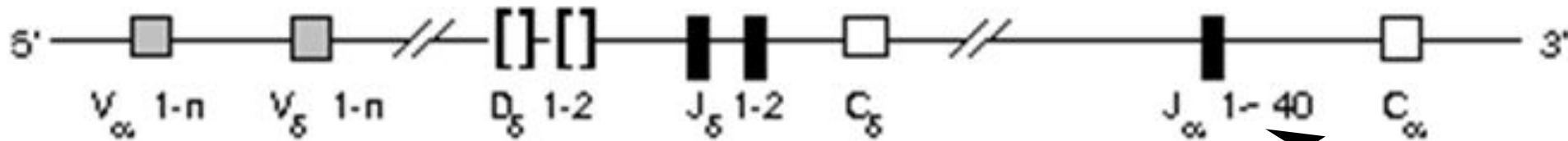
ГЕНЫ	Номер хромомосы
	человек
TCR (антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов)	
α-цепь и δ-цепь	14q11
β-цепь	7q32-34
γ-цепь	7p14-15
Мембранных антигенов Т-лимф.	
CD3	11
CD4	12
CD8	2

# Организация генов $\beta$ -цепи TCR



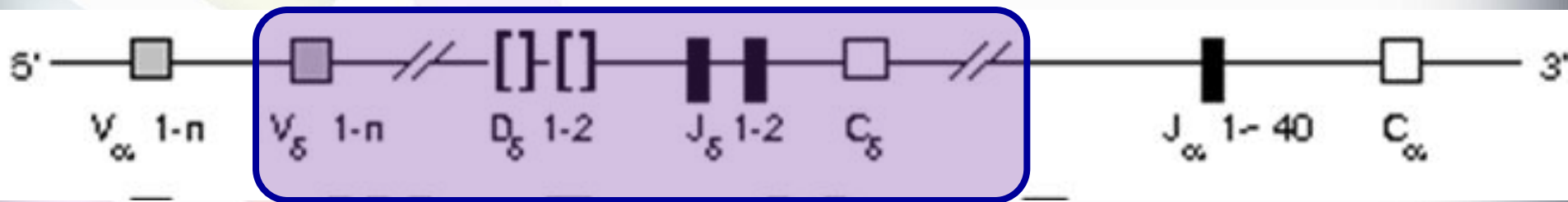
Ген  $\beta$ -цепи (TCR $\beta$ ) состоит из зародышевых генов переменных участков  $V_{\beta}$  и удвоенных наборов генов участка разнообразия  $D_{\beta}$  1,  $D_{\beta}$  2, соединительного участка  $J_{\beta}$  1,  $J_{\beta}$  2 и константных участков  $C_{\beta}$  1,  $C_{\beta}$  2

# Организация генов $\alpha$ -цепи TCR



Ген  **$\alpha$ -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.

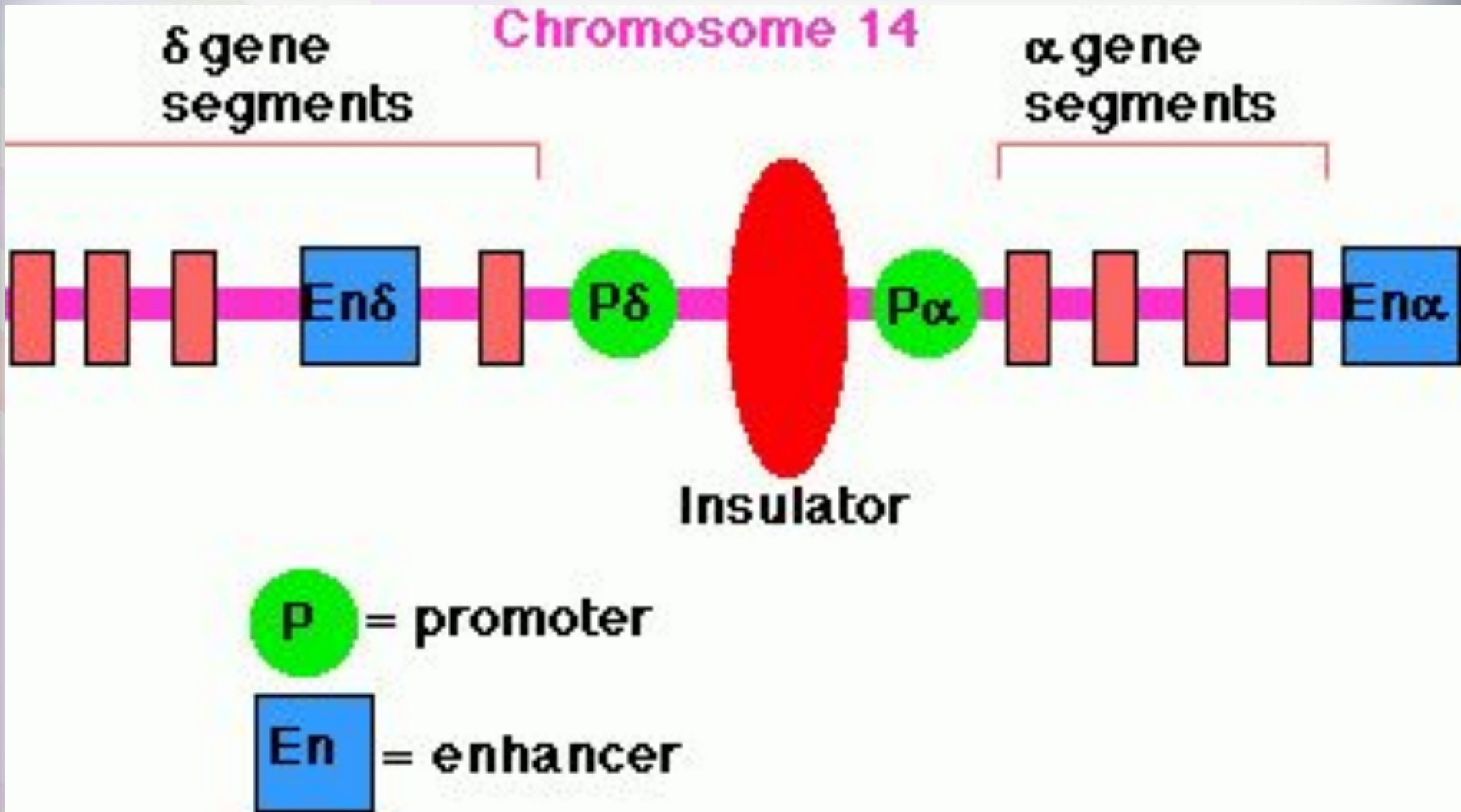
# Организация генов $\delta$ -цепи TCR



Система генов  $\delta$ -цепи состоит из  $V_\delta$ ,  $D_\delta$ ,  $J_\delta$  и  $C_\delta$  сегментов и расположена в локусе TCR $\alpha$  между генами TCR $\alpha$  переменного и TCR $\alpha$  соединительного участков.



# Инсулятор в гене TCR



# Организация генов $\gamma$ -цепи TCR



Семейство генов  $\gamma$ -цепи имеет состоит их 3 типов зародышевых генов  $V_\gamma$ ,  $J_\gamma$ ,  $C_\gamma$ .



# Перестройки генов TCR

ГЕНЕТИКА ИММУНИТЕТА. Лекция 3

# Первая перестройка

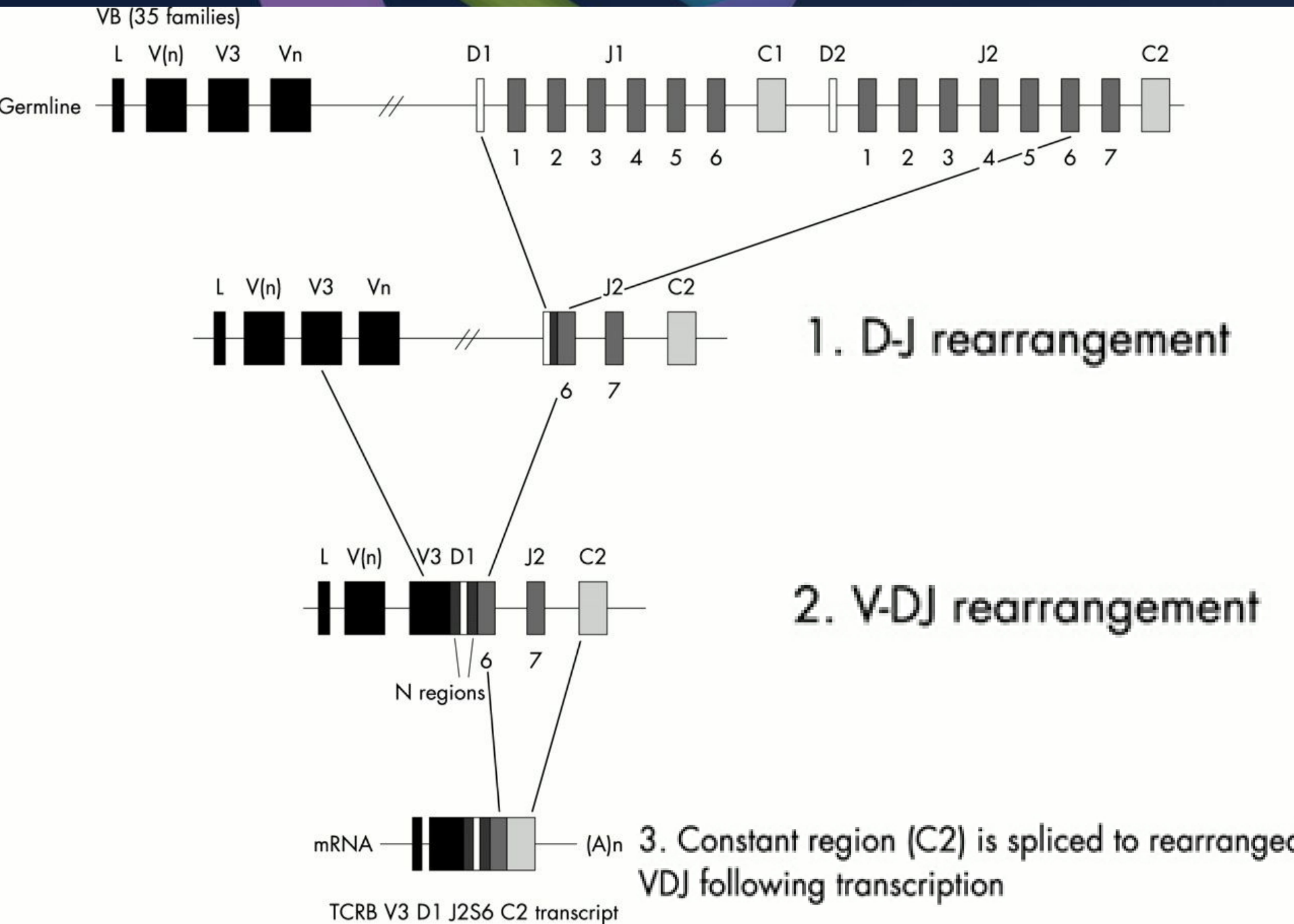
## Перестройка генов TCR $\gamma$ и $\delta$

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



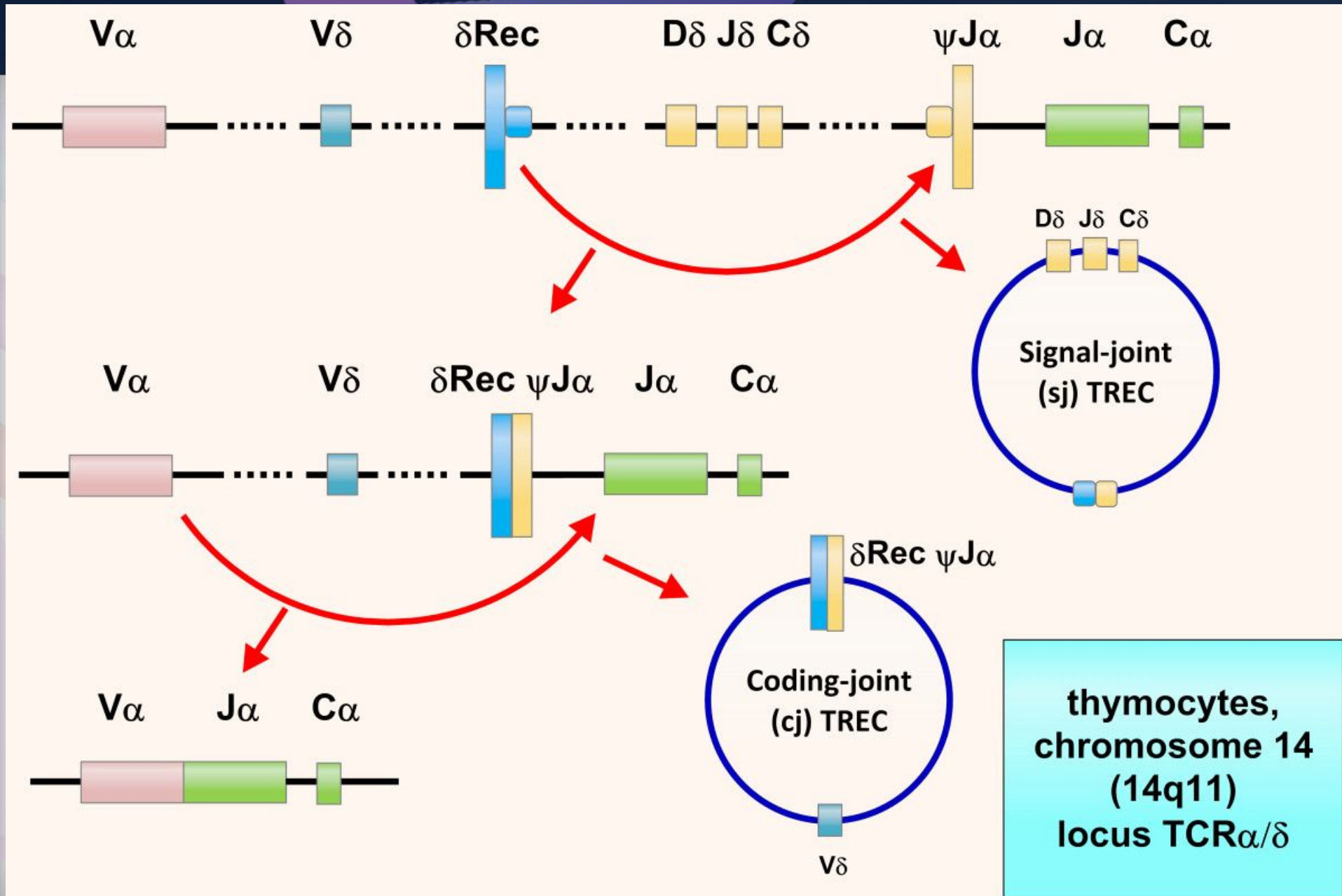
# Вторая перестройка

Предшественники Т-клеток, в которых продуктивная реаранжировка TCR  $\gamma/\delta$  гена не произошла, могут начать реаранжировку генов **TCR $\beta$**

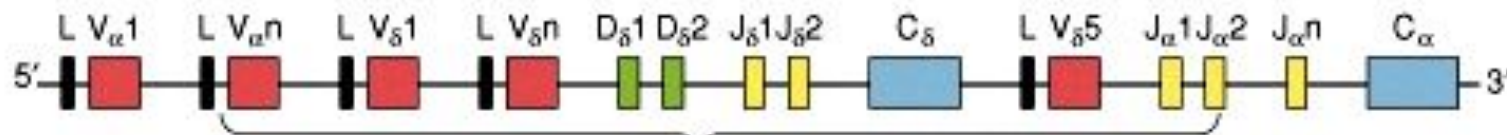


# Вторая перестройка

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



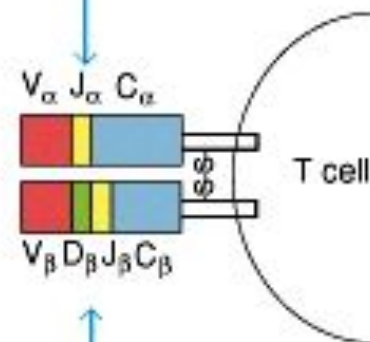
Germ-line  $\alpha$ -chain DNA



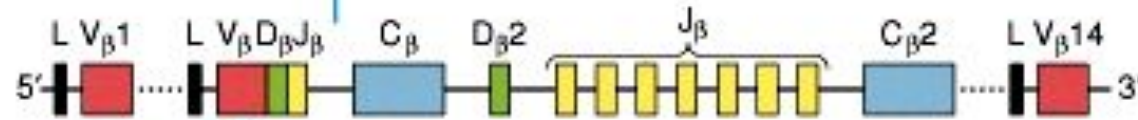
Rearranged  $\alpha$ -chain DNA



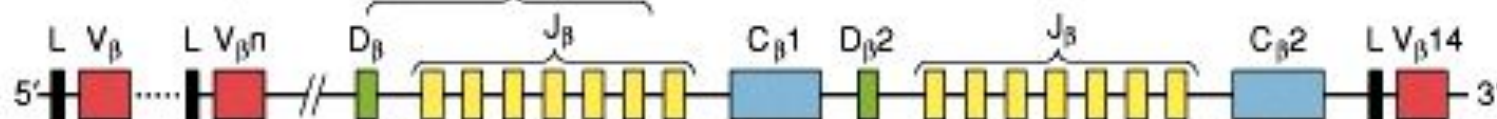
Protein product  $\alpha\beta$  heterodimer



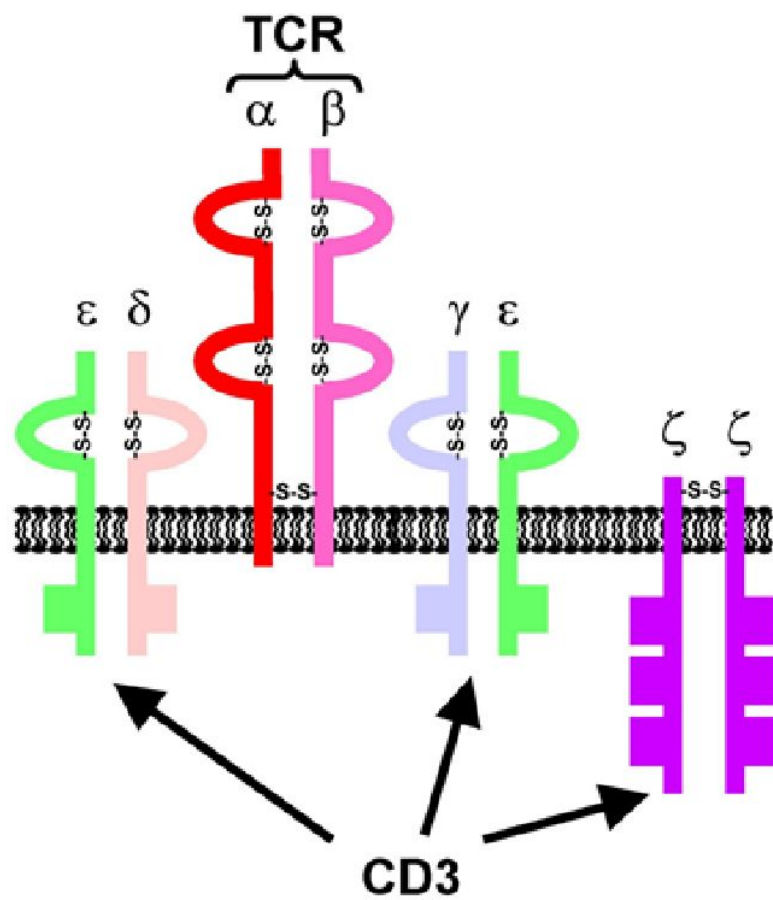
Rearranged  $\beta$ -chain DNA



Germ-line  $\beta$ -chain DNA





**A****B**