



ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Медико-биологический факультет
Кафедра иммунологии

Активация Т-лимфоцитов

Подготовил: студент медико-биологического факультета

гр.3.4.01

Куликов Филипп

- Активация лимфоцитов – переход из состояния покоя G_0 в функционально активное состояние.
- Молекулярная основа активации – индуцибельное образование необходимых транскрипционных факторов.
 - 1) В физиологических условиях индуктором активации служит антиген.
 - 2) В результате взаимодействия TCR с АГ-комплексом и корецепторного взаимодействия CD28 с CD80/86 возникает двойственный сигнал, передача которого осуществляется по каскадному принципу с помощью молекул ферментов, адапторных и ГТФ-связывающих белков.
 - 3) Конечный результат передачи сигнала – формирование транскрипционного фактора (NF-AT, NF-κB, AP-1).

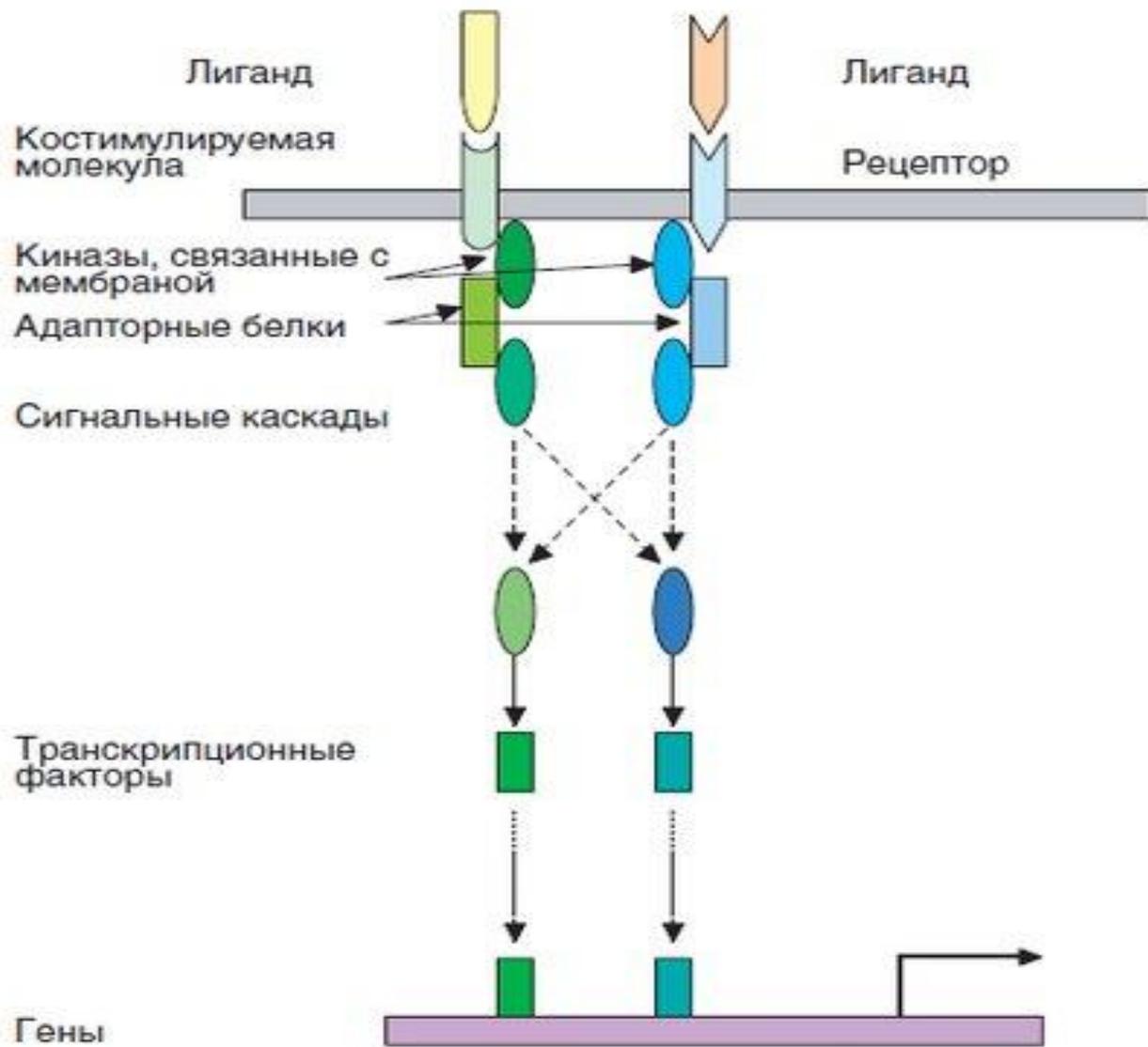


Рис.1. Принципиальная схема передачи сигналов с поверхности клетки в ядро.

- Связывание комплекса МНС-II-АГ вызывает конформационные изменения молекулы TCR и связанной с ней молекулы корецептора CD4. Такие изменения активируют тирозинкиназы.
 - Lck \leftrightarrow CD4
 - Fyn \leftrightarrow CD3
- } Src-киназы
- Функция: фосфорилирование по остатку тирозина (Y) белков-мишеней, что необходимо для их активации и реализации выполняемых ими функций.
 - Мишени: - сами Fyn, Lck
 - TCR
 - Другие протеинкиназы

Корецепторное взаимодействие



Рис. 2. Тирозинкиназы семейства Src (общее строение).

Передача сигнала через TCR-CD3 комплекс

- Наиболее важно наличие в цитоплазматическом участке γ -, δ -, ϵ - и ζ -цепей активационных последовательностей ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif).
- Наиболее важна для передачи сигнала ζ -цепь.

ITAM (Immunoreceptor
thyrosine-based activation
motif)

Y-XX-*I*L-X(6-12)-Y-XX-*I*L

Фосфорилируется по
тироzinу (Y) Src-киназами
(Lck, Fyn, Lyn, Blk)

Рекрутирует Syk-киназы
(ZAP-70, Syk)

Локализуются во
внутриклеточной части
полипептидных цепей TCR
($\gamma, \delta, \epsilon, \zeta$), BCR ($Ig\alpha, Ig\beta$), FcR
и т.д.

Обуславливает способность
иммунорецептора включать
активацию клетки

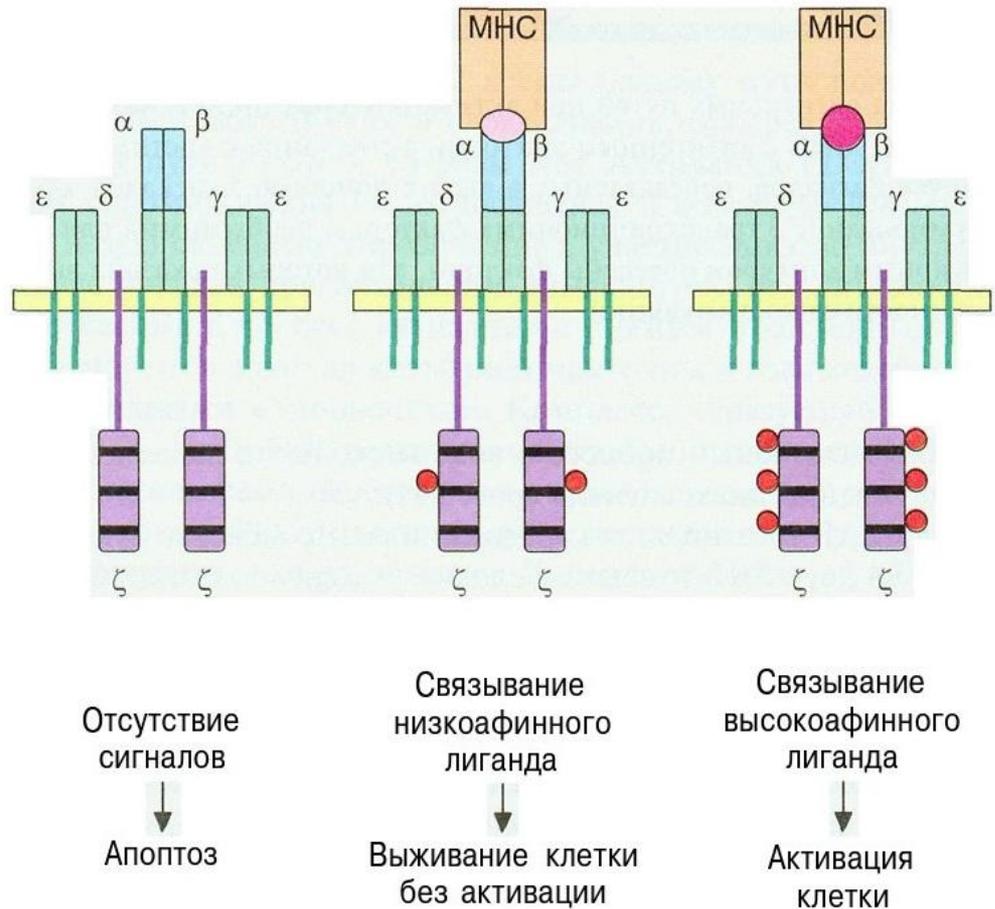


Рис. 3. Характеристика ITAM-последовательностей и их фосфорилирование

Активация ZAP-70

- **Zetta-Associated Protein**
- Относится к тирозинкиназам семейства Syk.
- Содержит тандем из двух SH2-доменов.

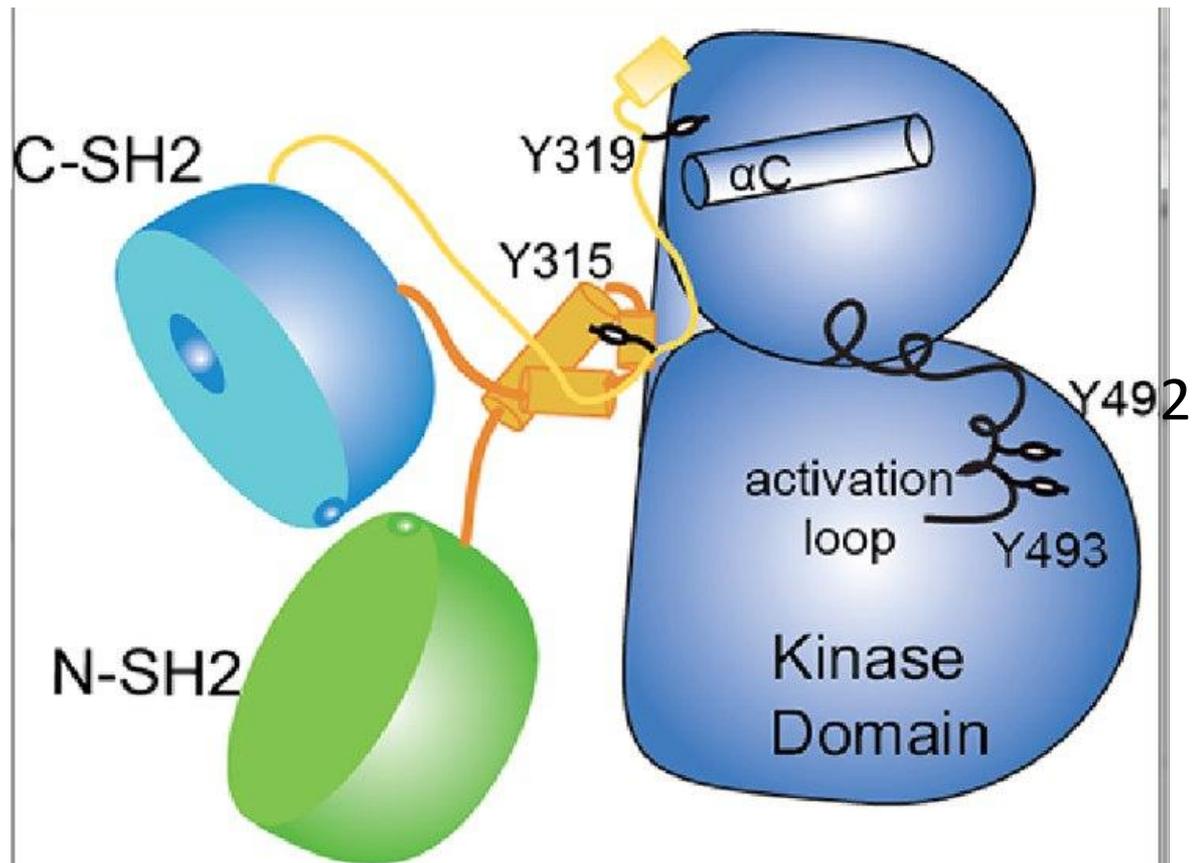


Рис. 4. Структура ZAP-70

Активация Zap-70

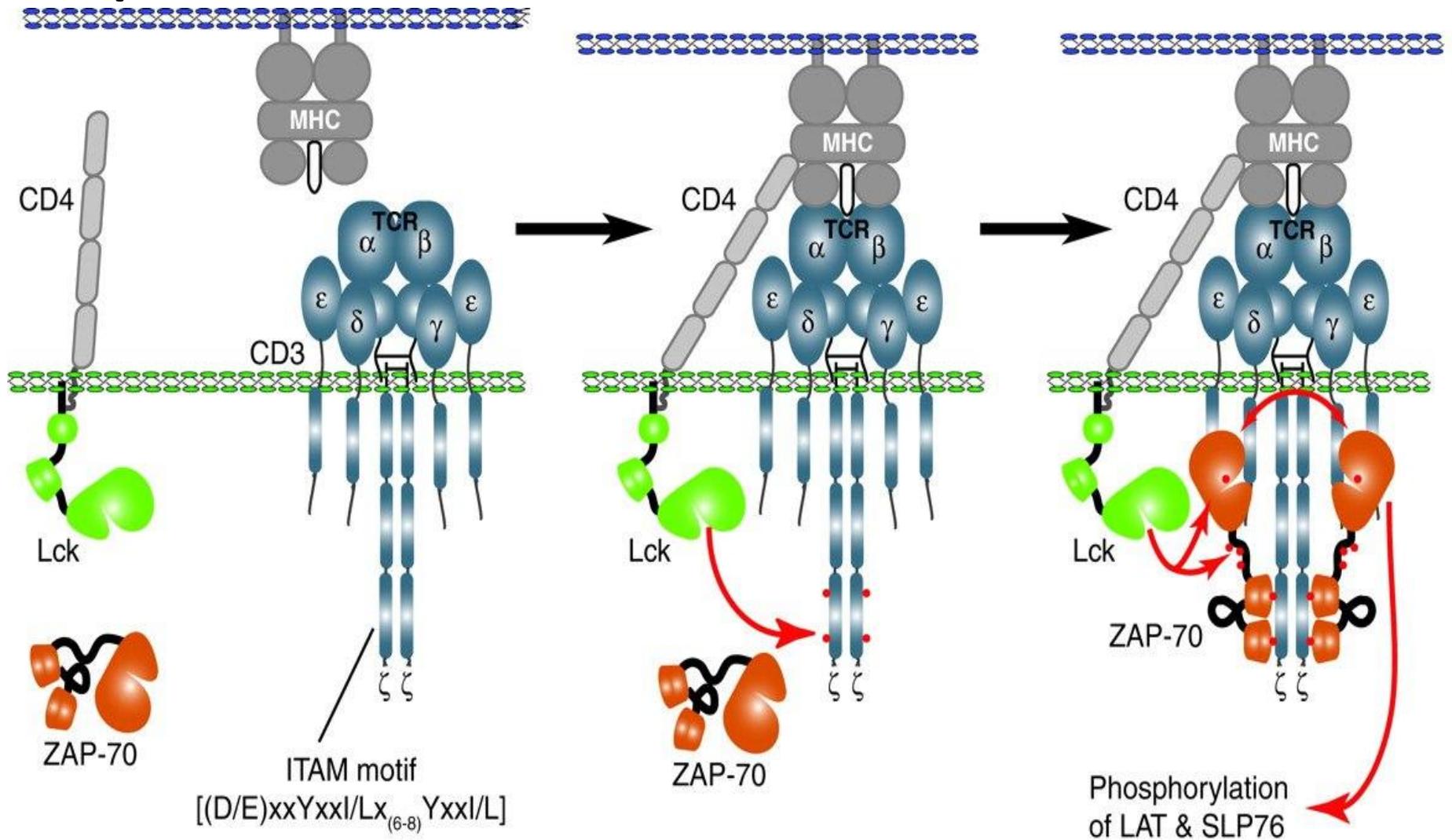


Рис. 5. Активация ZAP-70

Взаимодействие с адапторным белком LAT (Linker for Activation of T-cells)

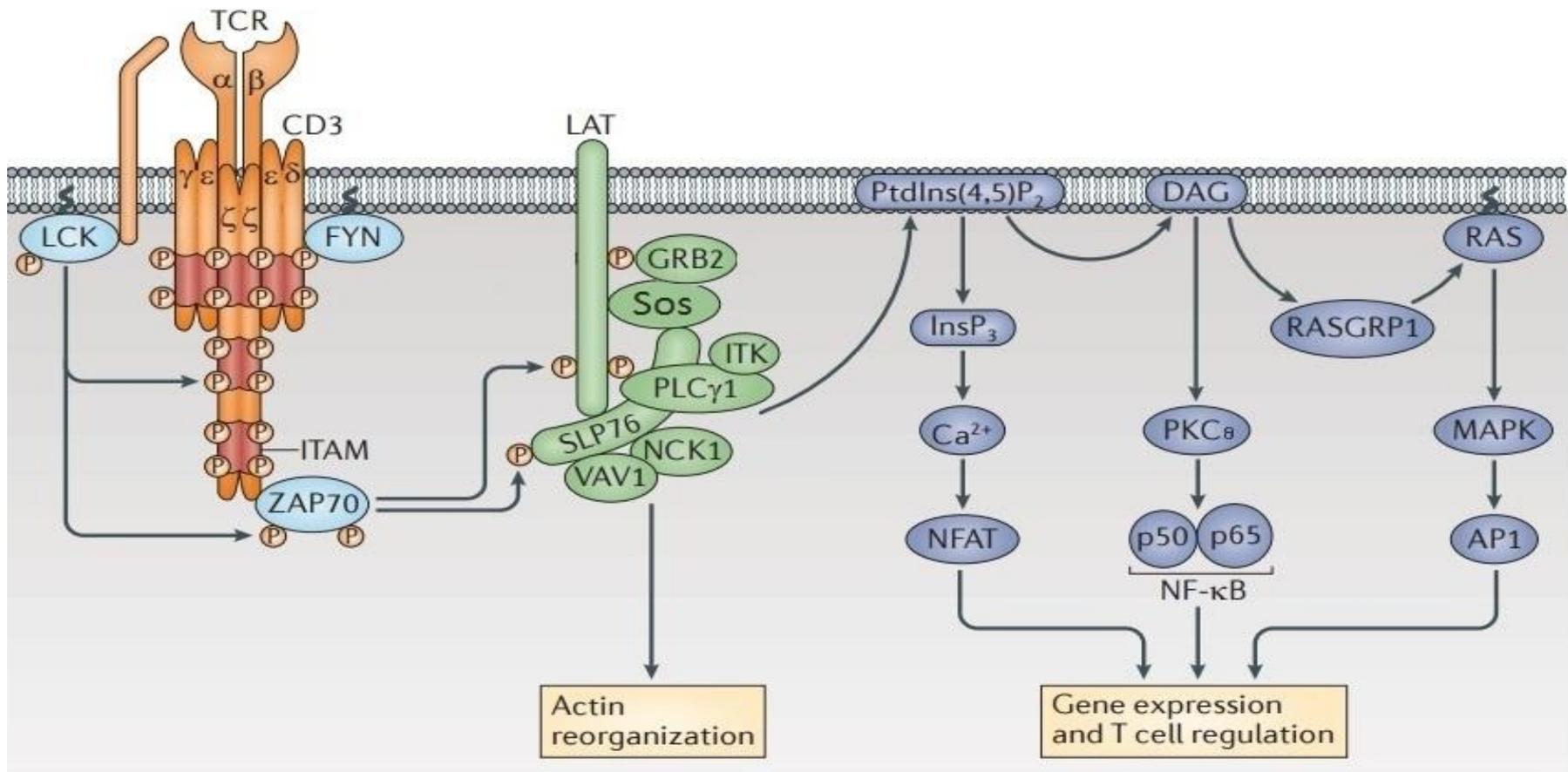
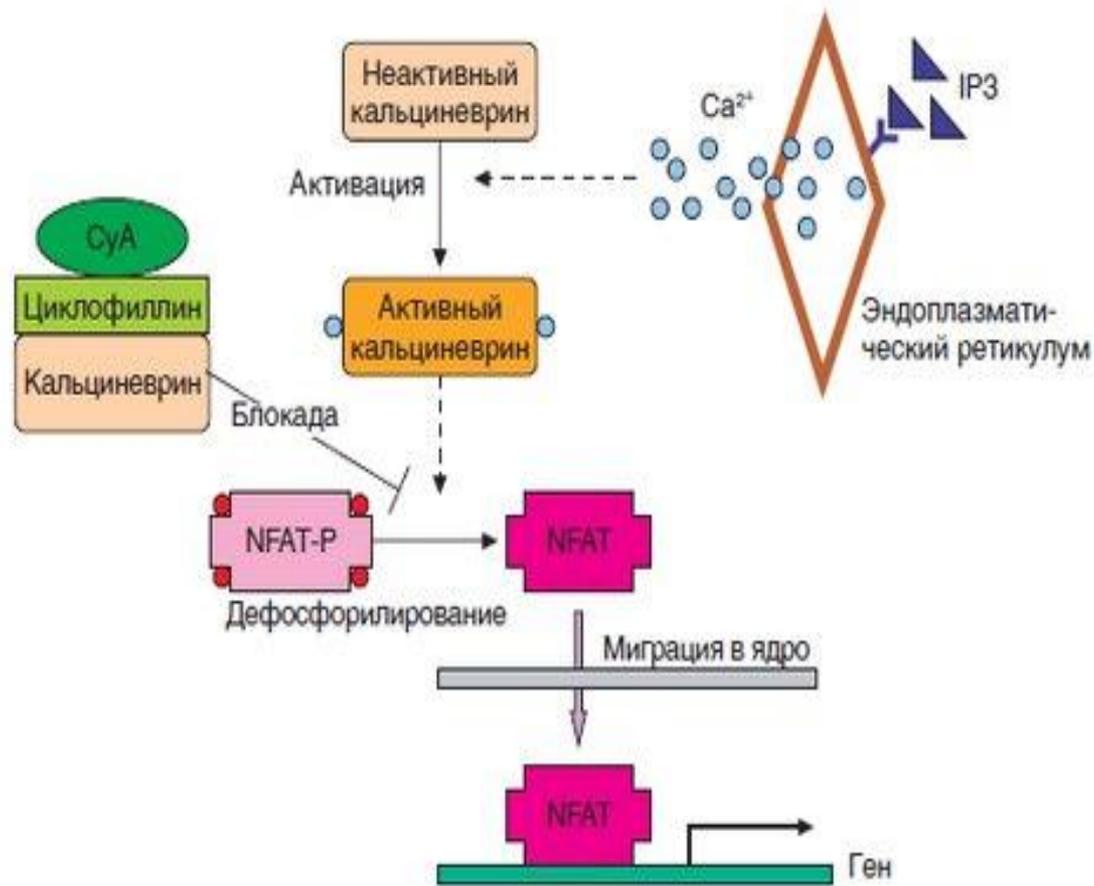


Рис. 6. Передача сигнала через LAT

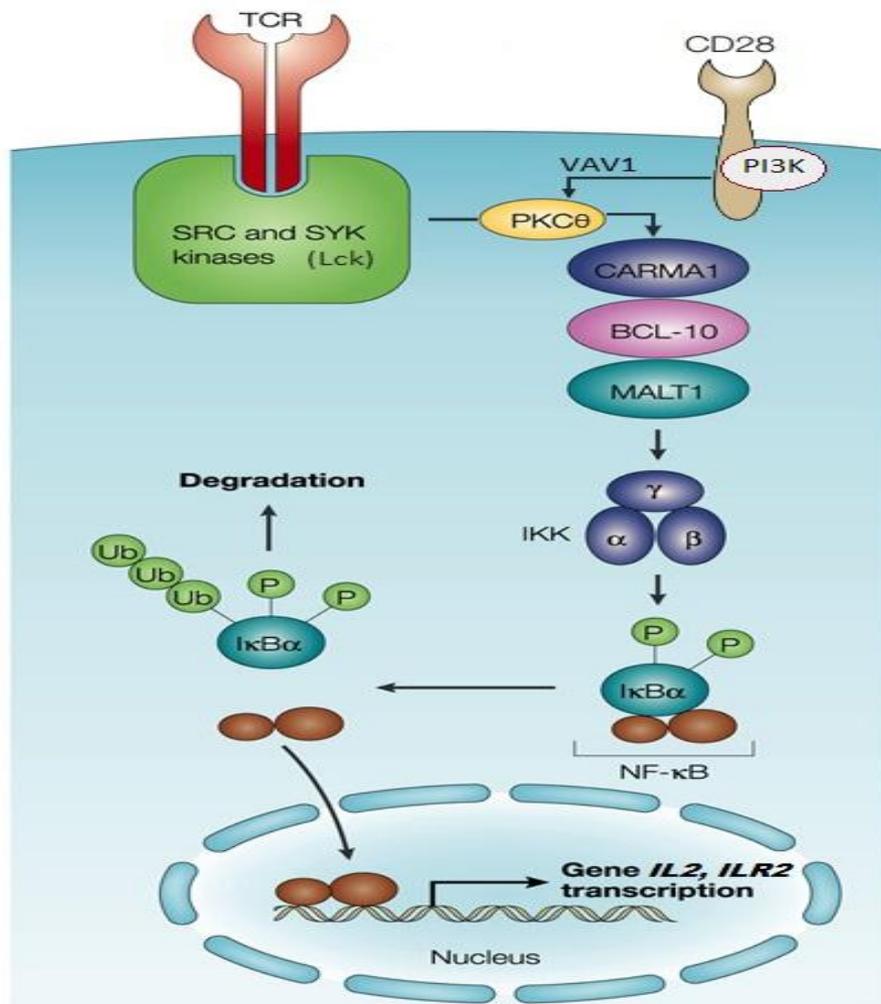
Передача сигнала с использованием IP_3 , или Ca^{2+} -зависимый путь



Результат:
образование NF-AT
(Nuclear Factor of
Activated T-cells)
Его функция:
молекула способна
взаимодействовать с
ДНК в промоторных
участках генов,
вовлеченных в
активацию Т-клеток
(IL2, IL2R и др.)

Рис. 7. Ca^{2+} -зависимый путь
образования NF-AT

PKC θ — зависимая передача сигнала



Активация PKC θ необходима для предотвращения апоптоза активируемых клеток и включения двух из трех критических транскрипционных факторов, необходимых для экспрессии генов IL2 и IL2R – AP-1 и NF- κ B

Рис. 8. PKC θ -зависимая передача сигнала

MAP каскады

- **Mitogen-Activated Protein**
- ТХУ-мотивы: фосфорилирование по остаткам треонина и тирозина, где:
 - Т – треонин
 - X – Glu/Pro/Gly
 - Y – тирозин
- **ERK1/ERK2**: AP-1, Elk-1
- **JNK**: ATF2, Elk-1, c-Jun (компонент AP-1)
- **p38**: ATF2, Elk-1, MEF-2C

МАР каскады

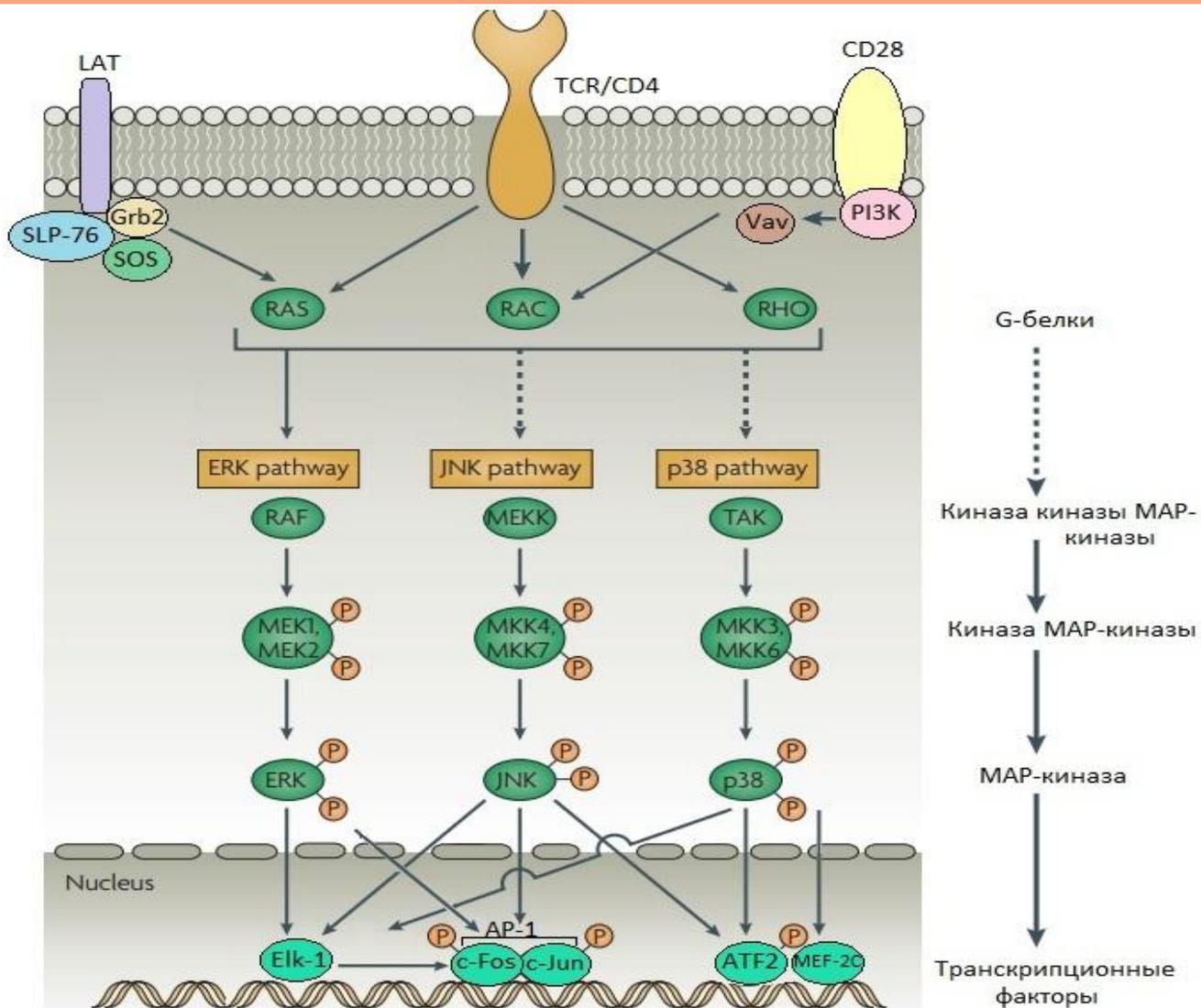


Рис. 8. МАР-каскады

Схема сигнальных путей при активации Т-клеток

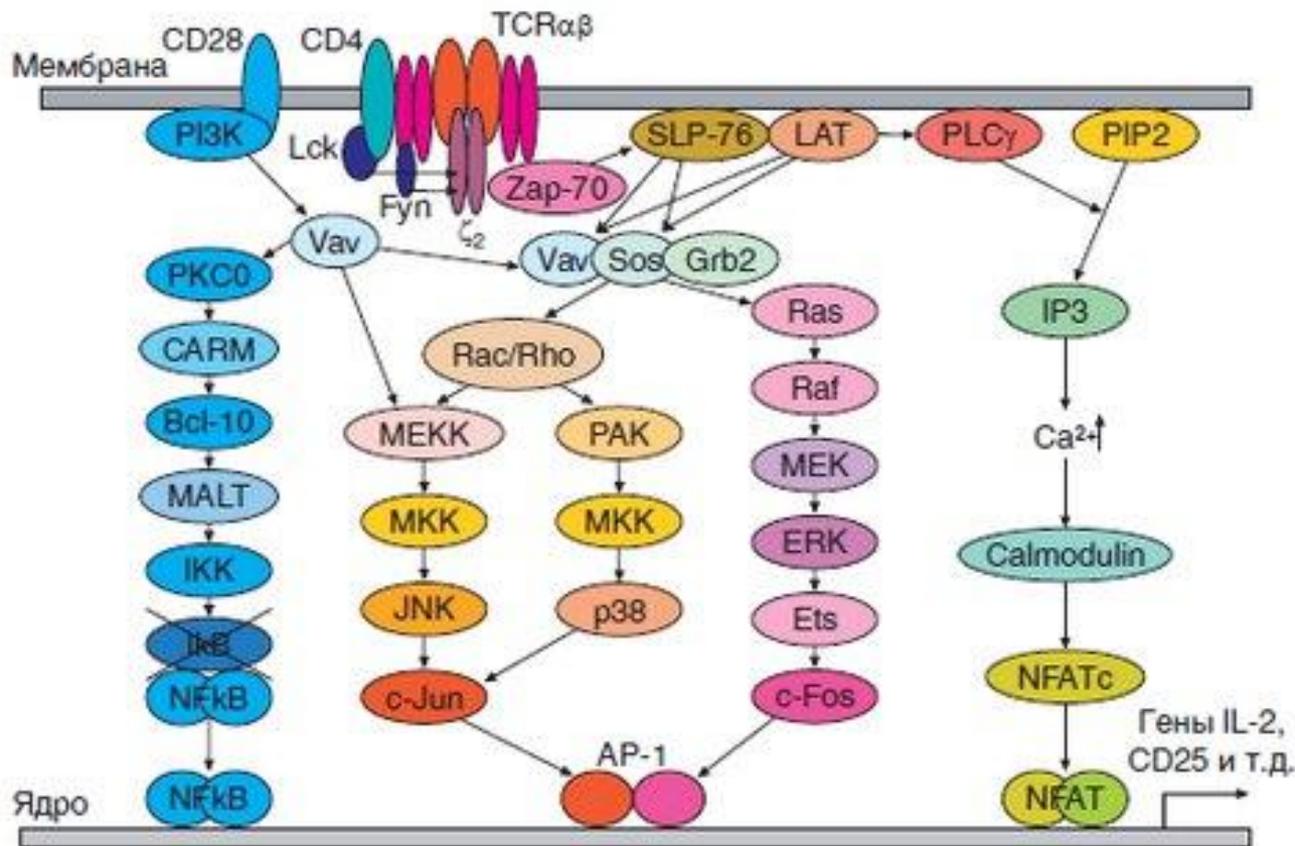


Рис. 9. Общая схема сигнальных путей при активации Т-клеток

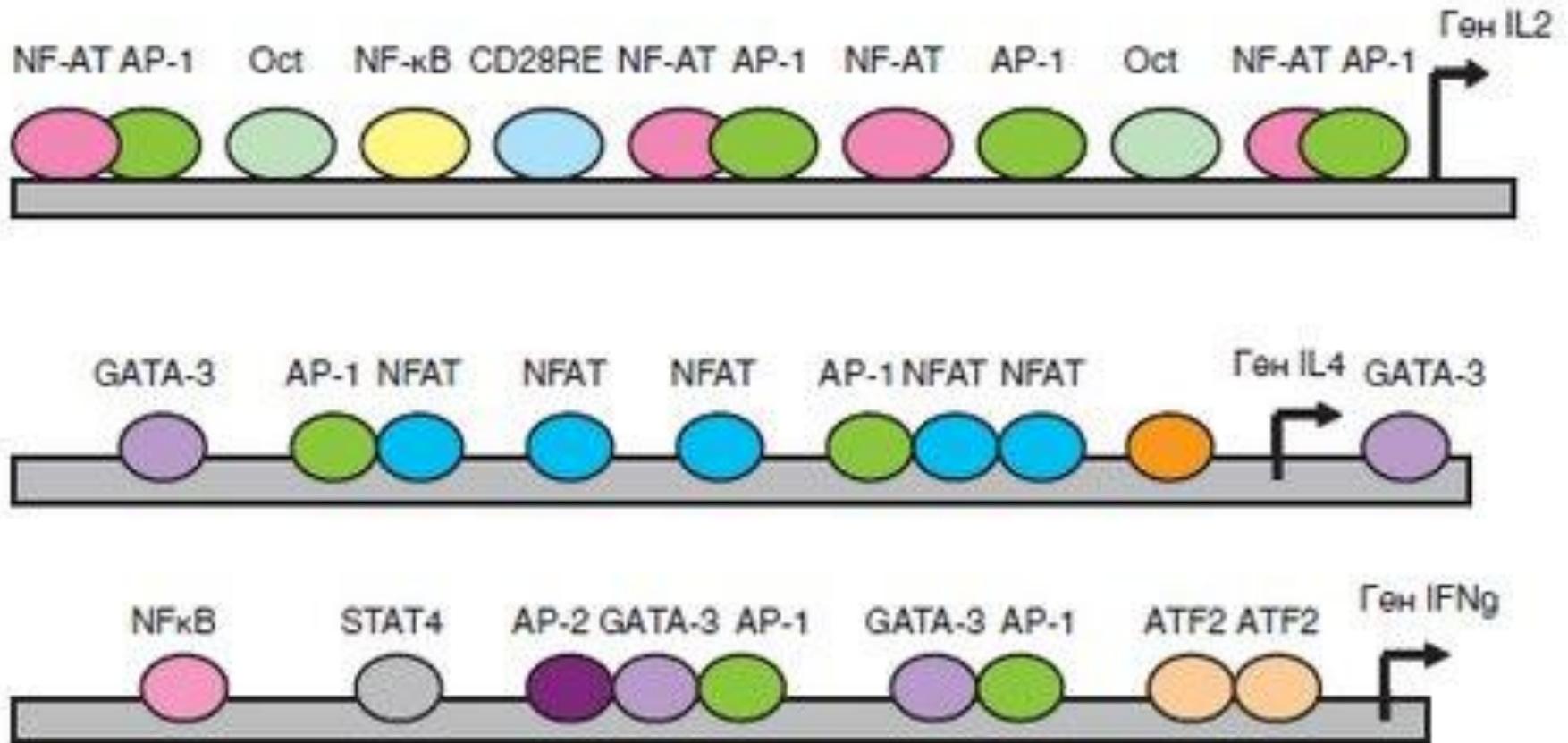


Рис. 10. Схема расположения связывающих участков для ядерных факторов в промоторах генов IL2, IL4 и IFNγ

Результаты активации

- Активация CD4+ Т-клеток (как и любых Т лимфоцитов) приводит к экспрессии большого числа генов, среди которых наибольшую роль в реализации основных эффекторных событий играют гены IL2 и IL2R, кодирующие соответственно цитокин IL-2 и α -цепь его рецептора.
- Одновременно с геном IL2 в кратчайшие сроки после действия стимулятора (в физиологических условиях — антигенного комплекса пептид–МНС) экспрессируются гены c-Myc и N-Myc, называемые ранними активационными генами. Они участвуют в подготовке клеток к митозу

Результаты активации (продолжение)

- Через 2–3 ч на поверхности Т-клетки появляется CD69 — самый ранний активационный антиген. Его экспрессия продолжается не более суток.
- Несколько раньше выявляют экспрессию ряда цитокиновых генов и синтез ограниченных количеств соответствующих цитокинов (IFN γ , IL-4, IL-5, IL-6)
- Экспрессируется молекула рецептора для трансферрина (CD71). Этот фактор играет важную роль в пролиферации, поскольку для ее осуществления необходимы ионы железа.

Результаты активации (продолжение)

- В последующие дни (3–6 сут) экспрессируются молекулы МНС-II, относимые к поздним маркерам активации Т-клеток.
- Затем — β 1-интегрины, обозначаемые как очень поздние активационные антигены — VLA (**V**ery **L**ate activation **A**ntigens), и секретируются хемокины.
- Эти поздние проявления активации клеток совмещаются с пролиферативным процессом.

Пролиферативная экспансия клонов Т-хелперов

- Первый процесс, в который вовлекаются активированные Т-клетки, - пролиферация.
- Связывание АГ с TCR выводит из состояния G_0 в состояние G_1 . Однако продвижение по циклу приостанавливается в середине этой фазы (между этапами G_{1a} и G_{1b}).
- В преодолении этой задержки участвуют цитокины, прежде всего IL-2.

Пролиферативная экспансия клонов Т-хелперов (продолжение)

- Вступление клетки в цикл контролируют *циклины (A-E)*, связывающиеся с *циклинзависимыми киназами (Cdk 1-6)*.
- G_1/S циклины: D, E. Отвечают за подготовку клеток к репликации ДНК.
- S циклин: A. Иницирует репликацию ДНК.
- M циклин: B. Участвует в запуске митоза.
- После завершения контролируемой ими фазы циклины деградируют.

Пролиферативная экспансия клонов Т-хелперов (продолжение)

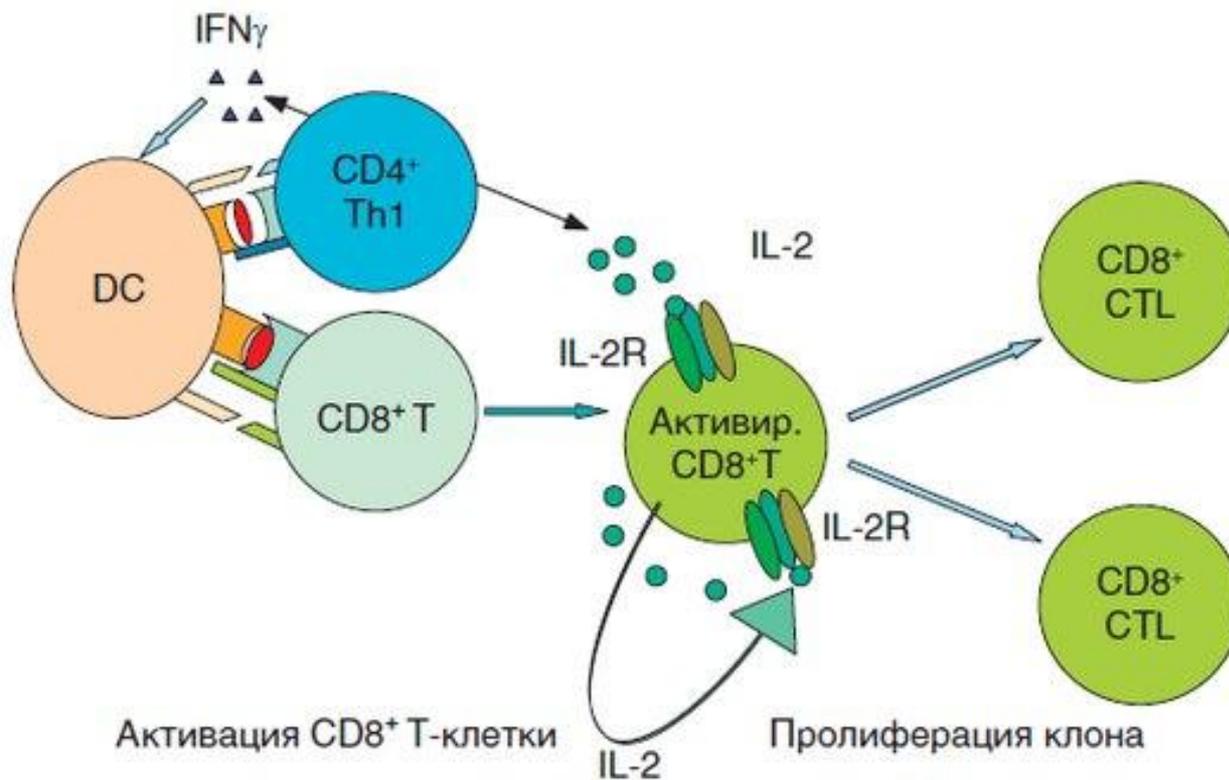


Рис. 11. IL-2-зависимая пролиферация CD8⁺-клеток.

Регуляция жизненного цикла

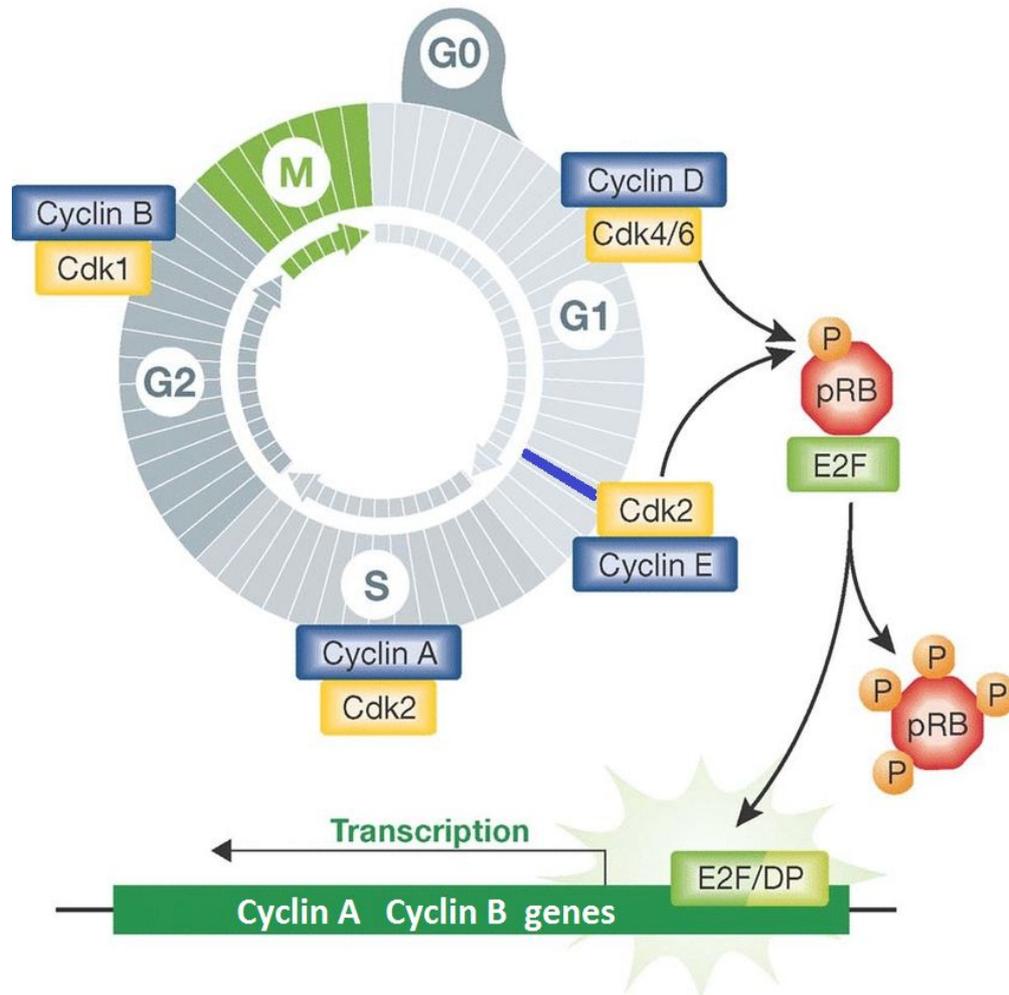


Рис. 12. Схема жизненного цикла Т-клетки и его регуляция₂₃

Экспрессия и функция холинэргической системы в иммунных клетках.

A Nonspecific activation of naïve T cell differentiation under GTS-21

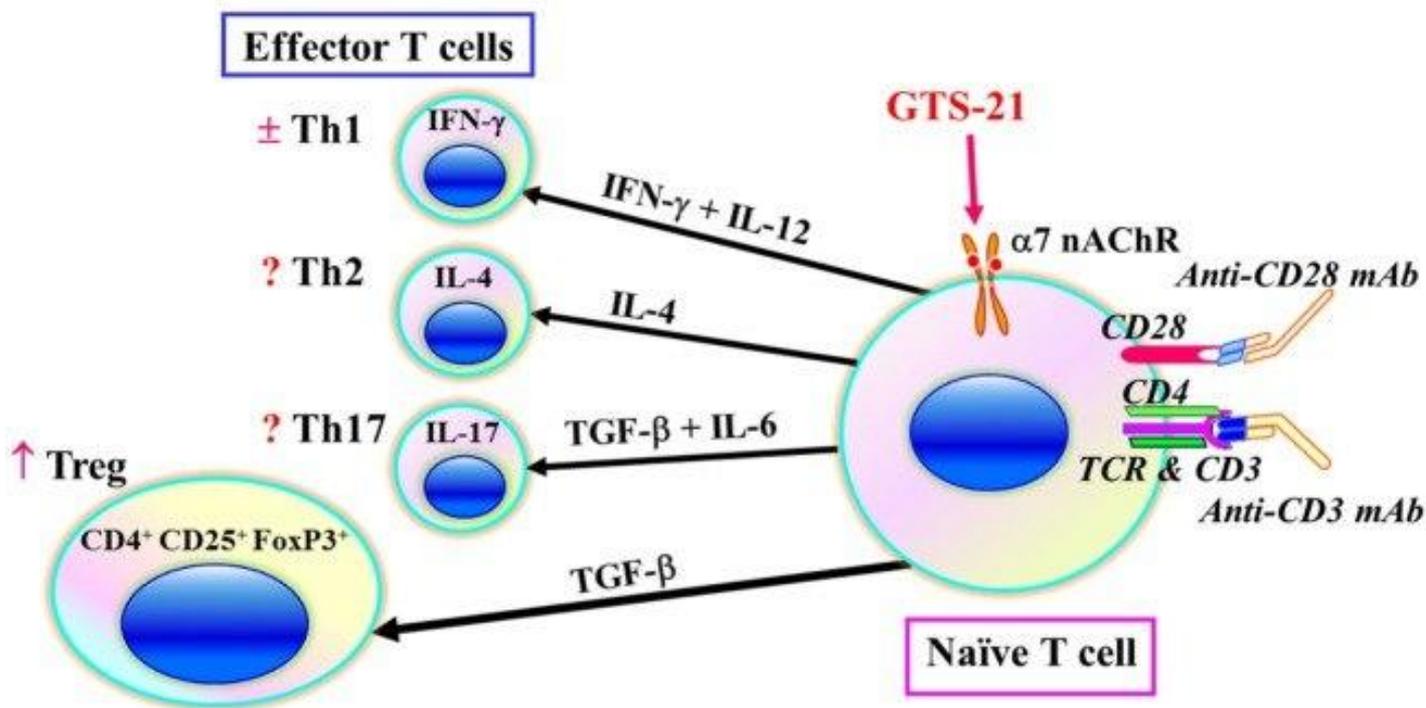
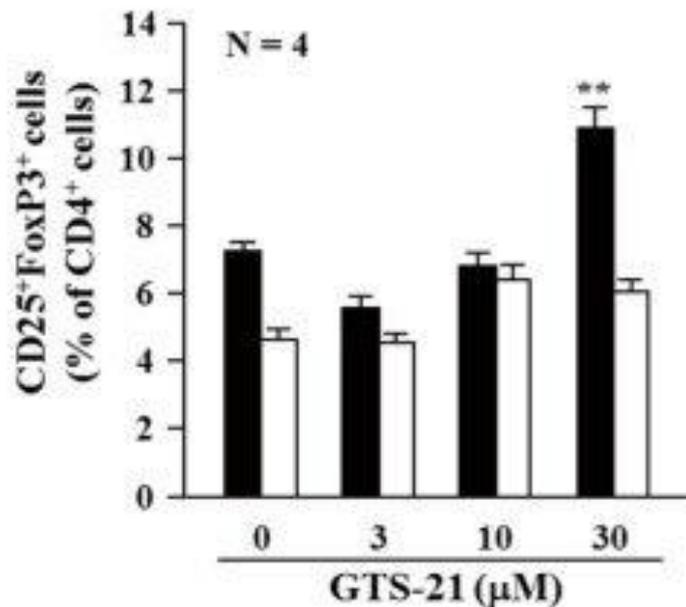


Рис. 13. Влияние стимуляции н-холинорецепторов на дифференцировку Т клеток.

B Effects of GTS-21 on naïve T cell differentiation in $\alpha 7$ -KO and WT mice

1. Tregs



■ C57BL/6J (WT); □ $\alpha 7$ nAChR-KO; **P < 0.01 vs GTS-21 at 0 μ M

2. Th1

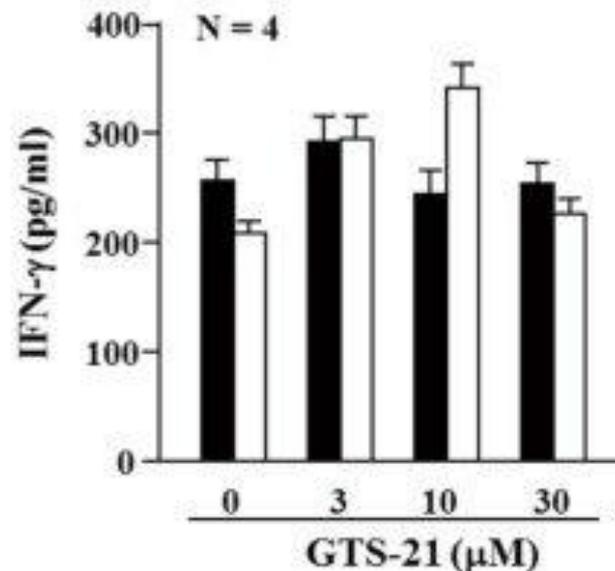
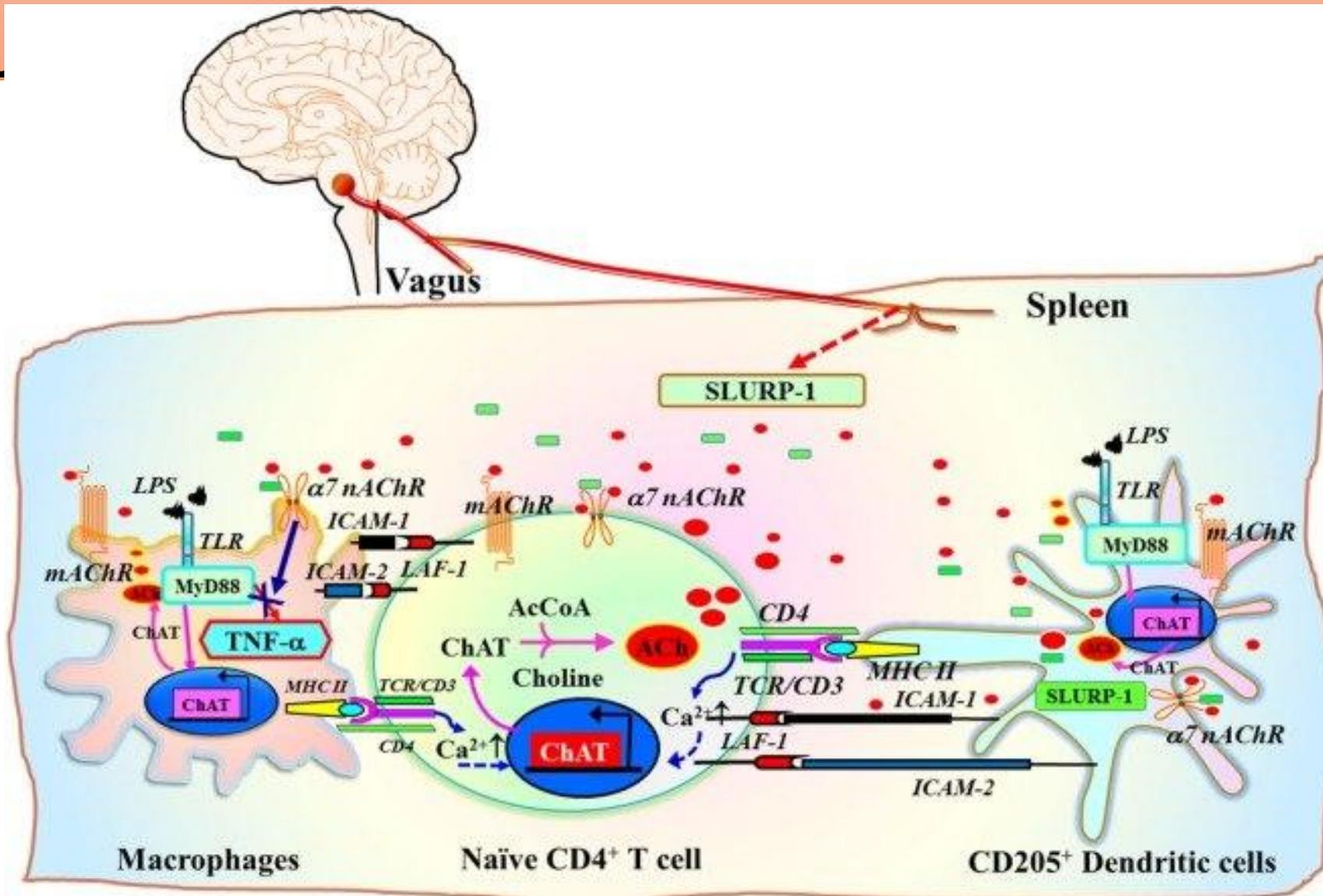


Рис. 14 Влияние GTS-21 на дифференцировку Т-клеток у разных линий мышей.

Холинэргический противовоспалительный реф.



Избегание опухолью иммунного надзора

