

# T cell receptor (TCR)

**T – клеточен рецептор**

Проф. д-р Кочо Димитровски

## Преглед на денешното предавање...

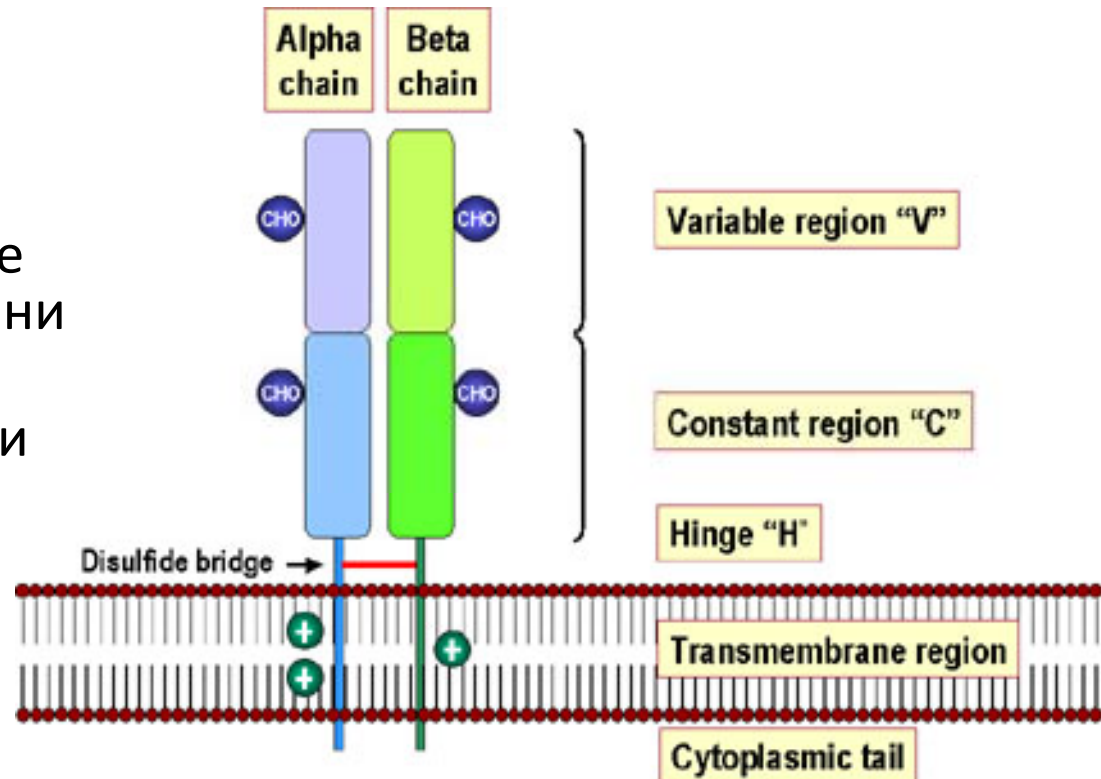
- $\alpha\beta$  и  $\gamma\delta$  TCR – структура и улога
- Организација и реаражман на гените за TCR
- Т клеточен рецептор комплекс: TCR-CD3
- Т клеточни акцесорни молекули
- Тродимензионална структура на TCR-peptid-MHC
- Алореактивност на Т клетките

## Улога на TCR во имуниот одговор

- Површински молекули на T - клетките
- Го препознаваат антигенот (пептидот) прикажан преку MHC
- Слични се со имуноглобулините
- Два типа на TCR
  - $\alpha \beta$ : предоминираат во лимфоидните ткива
  - $\gamma \delta$ : позастапени на мукозните површини

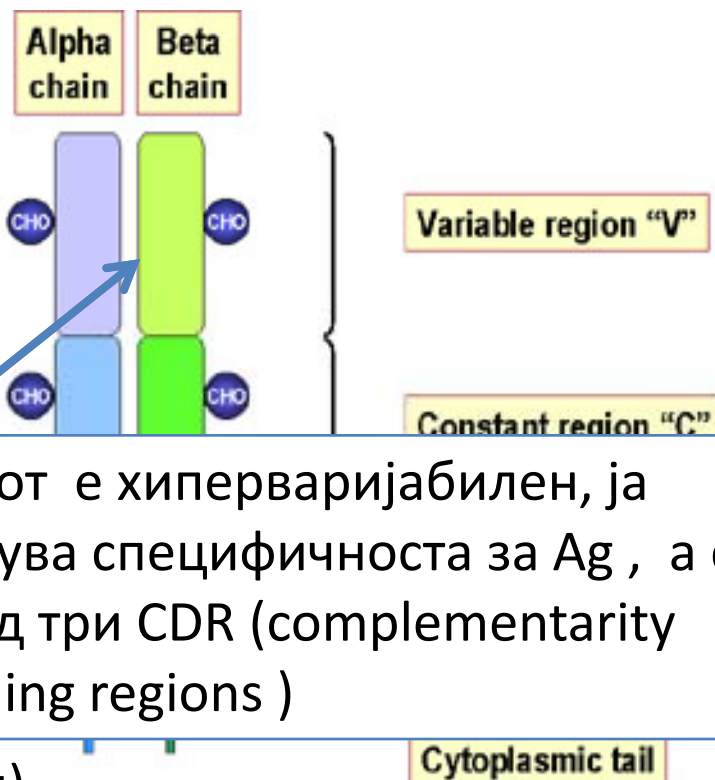
# Структура на TCR ( $\alpha\beta$ )

- Хетеродимер кој се состои од  $\alpha$  и  $\beta$  синџир
- Секој синџир има два домени, поврзани со дисулфидна врска:
  - Дисталните домени се варијабилни (V) домени
  - Проксималните се константни (C) домени



# Структура на TCR ( $\alpha\beta$ )

- Под константниот домен има кратка врзувачка секвенца (цистеин резидуа) која е вклучена во дисулфидната врска помеѓу двата хетеродимера



трансмембрански регион  
(21-22 а. к-ни)

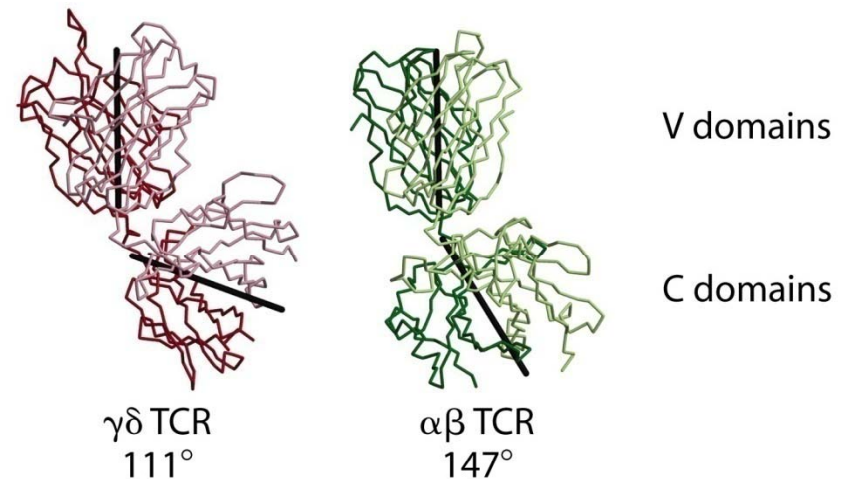
цитоплазматска опашка (5-12 а. к-ни)  
(не пренесува сигнал)

V доменот е хиперваријабилен, ја определува специфичноста за Ag, а се состои од три CDR (complementarity determining regions)

# T- клеточни рецептори

- Два различни типа на TCR :  $\alpha\beta$ -TCR and  $\gamma\delta$ -TCR.
- Повеќето T клетки прикажуваат  $\alpha\beta$  хетеродимер.
- Доминираат T клетките кои прикажуваат  $\alpha\beta$  во однос на  $\gamma\delta$  TCR, но точниот сооднос не е познат.

споредба на кристалната структура



elbow angle – лактен агол

## Важни аспекти за TCR

- Секоја T клетка има TCR со само ЕДНА специфичност (другите се инхибираат - алелно исклучување)
- $\alpha\beta$  TCR препознава Ag само во контекст на интеракција клетка-клетка, кога пептидот е презентираан од MHC
- $\gamma\delta$  TCR препознава Ag преку MHC –независен пат
  - Иmun одговор кон поедини бактериски и вирусни Ag (брз)
  - Автоимуност кај лупус, миозитис, мултипла склероза.

## Организација и реаражман на гените за TCR

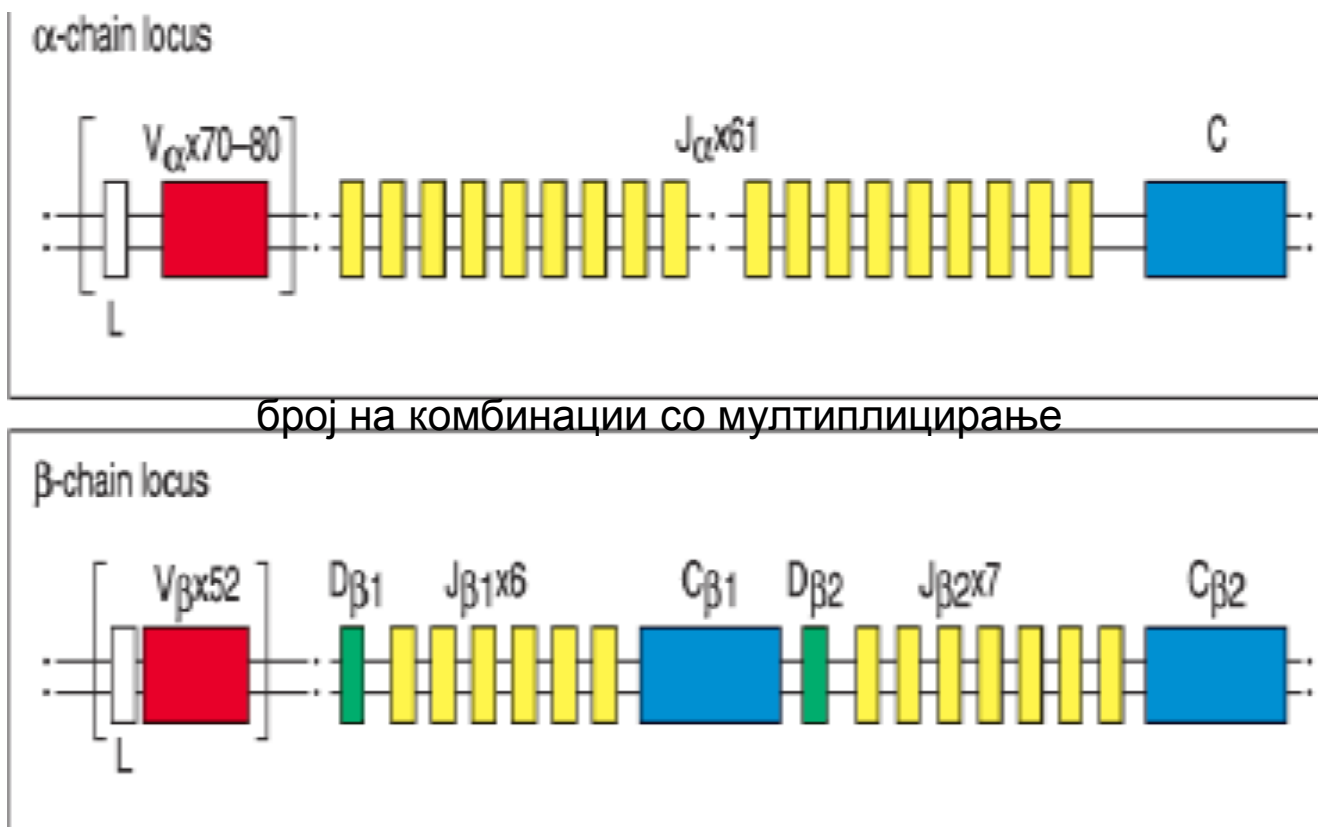
1. Постојат 4 гени  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , кои се одговорни за кодирањето на TCR  $\alpha\beta$  и  $\gamma\delta$ .
2. Функционални TCR гени се ствараат со реаражман на V и J сегментите на генот за  $\alpha$  и  $\gamma$  - синџирот, како и V, D и J за  $\beta$  и  $\delta$  синџирот.

Ген	Хромозом	број на V	број на D	број на J	број на C
за $\alpha$ синџир	14	54	-	61	1
за $\delta$ синџир	14	3	3	3	1
за $\beta$ синџир	7	67	2	14	2
за $\gamma$ синџир	7	14	-	5	2

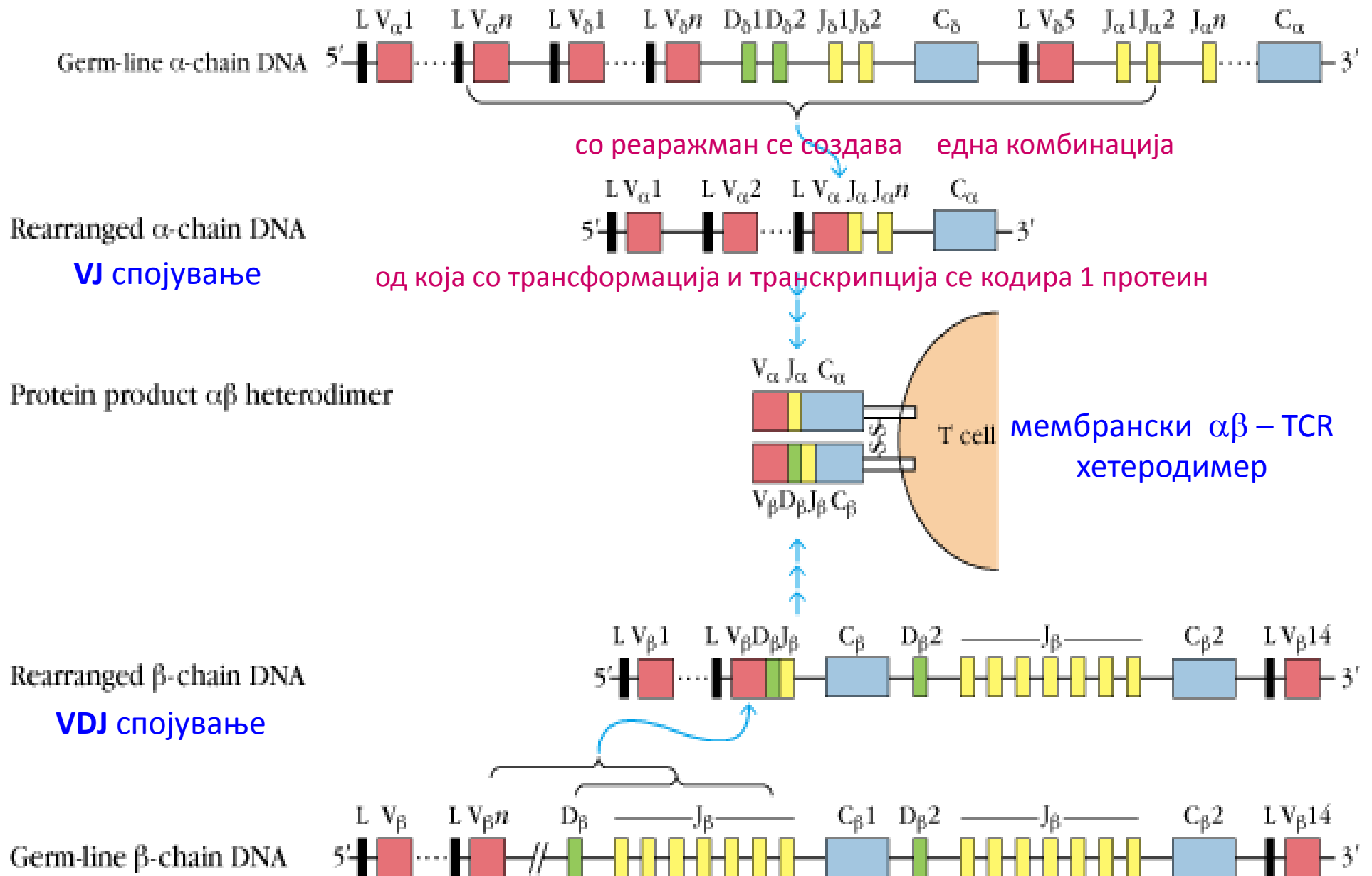


## Организација и реаражман на гените за TCR

1. Постојат 4 гени  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , кои се одговорни за кодирањето на TCR  $\alpha\beta$  и  $\gamma\delta$ .
2. Функционални TCR гени се ствараат со реаражман на V и J сегментите на генот за  $\alpha$  и  $\gamma$  - синџирот, како и V, D и J за  $\beta$  и  $\gamma$  синџирот.

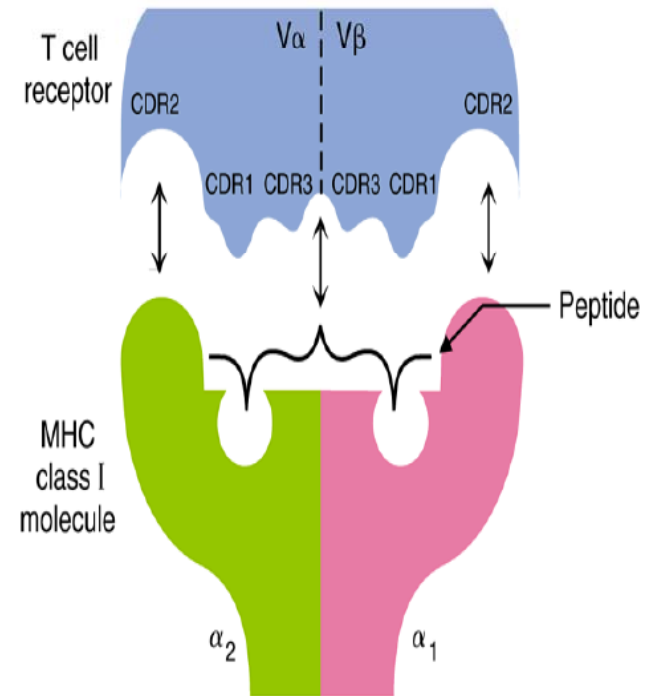
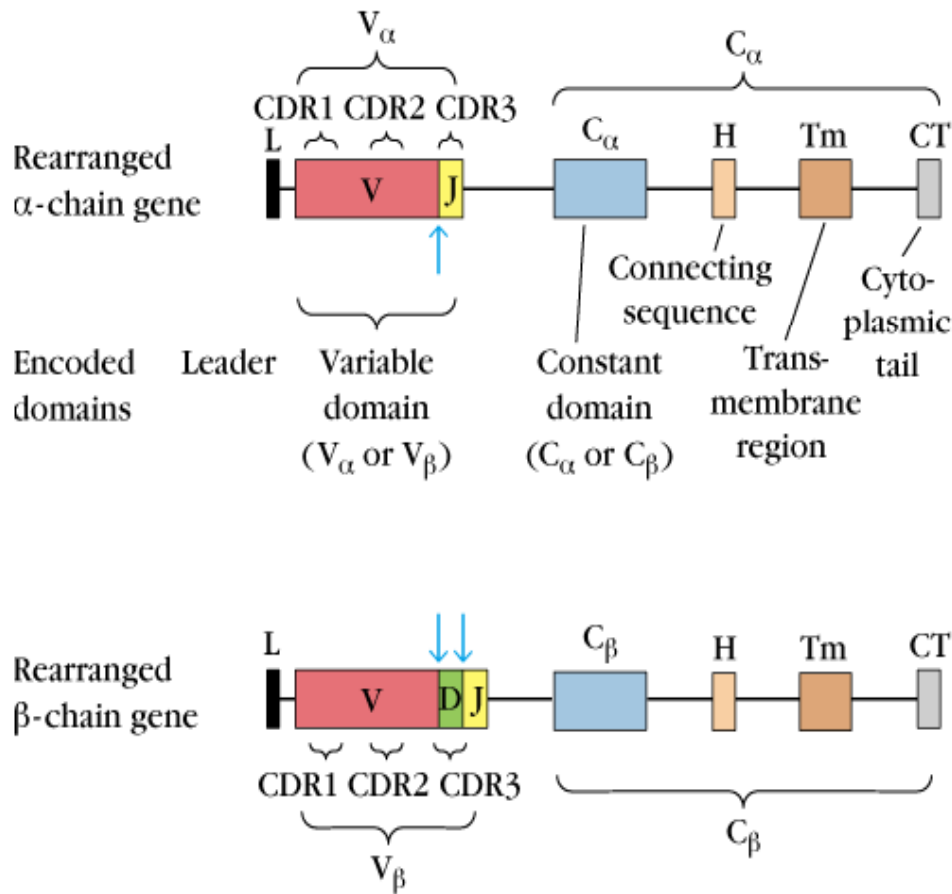


# Генски реаражман кој води кон функционални $\alpha, \beta$ TCR



# CDR1, 2 и 3 се најваријабилните делови од TCR

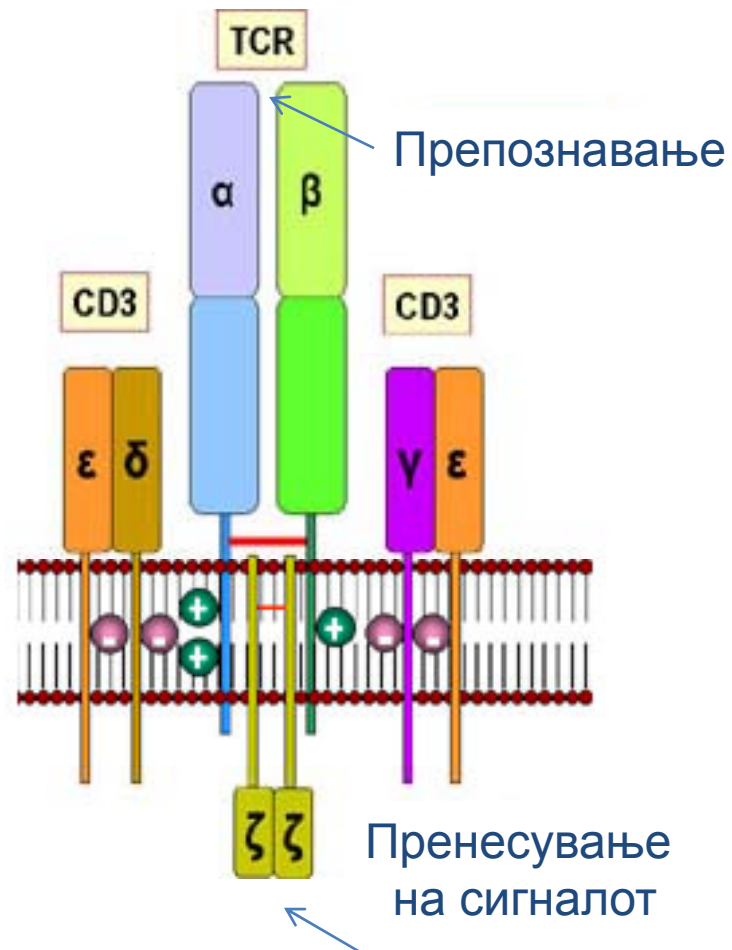
CDR - complementarity determining regions



# T клеточен рецептор комплекс: TCR-CD3

- TCR е блиско асоциран со CD3 комплексот
  - Група од 5 протеини со неваријабилни (непроменливи) синџири
  - Со комбинирање создаваат три хетеродимери:
    - $\gamma, \epsilon$  хетеродимер (gamma/epsilon)
    - $\delta, \epsilon$  хетеродимер (delta/epsilon)
    - $\zeta, \zeta$  хетеродимер (zeta/zeta)(најчест) или хетеродимер  $\zeta, \eta$  (zeta, eta)
- Улога на CD3 комплексот
  - CD3 е неопходен за експресија на TCR на клеточната мембрана
  - пренесува сигнали после интеракцијата на Ag со TCR.

*(N.B.: цитоплазматскиот дел од TCR не пренесува сигнали!)*



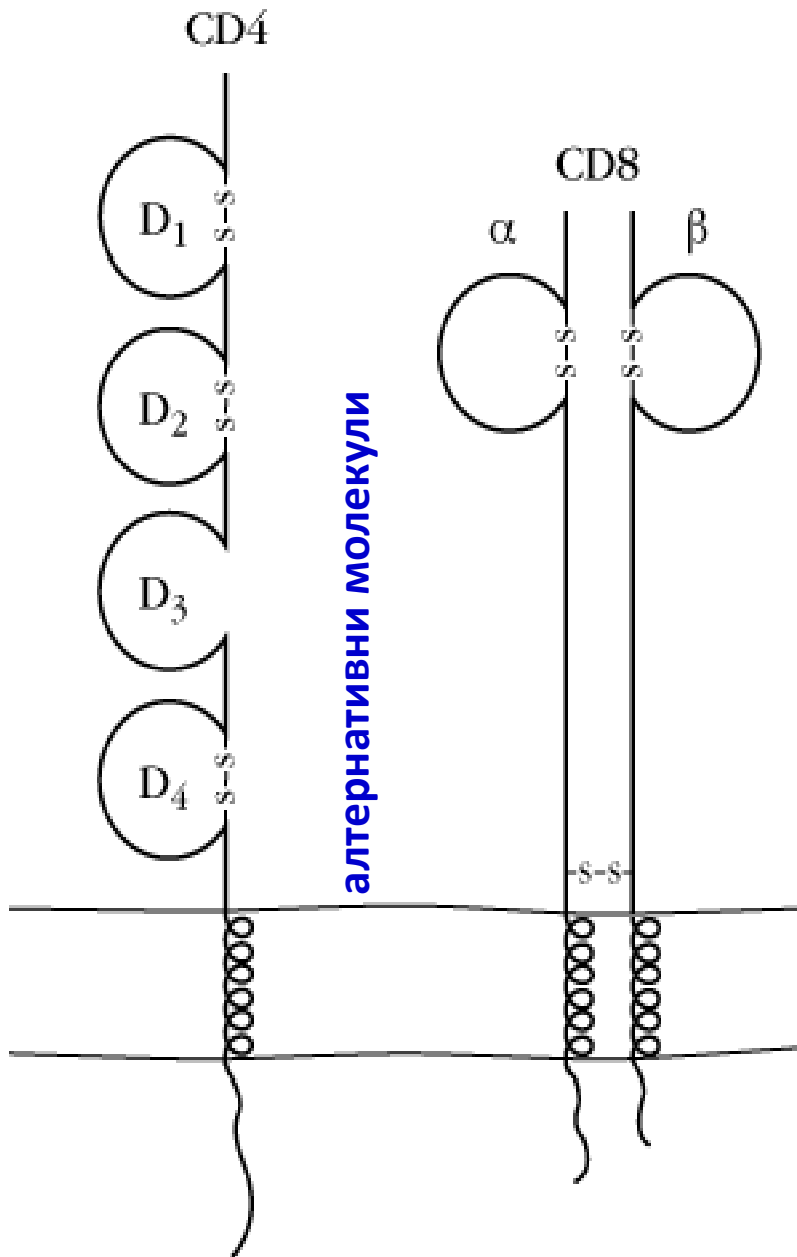
**ITAM** – immunoreceptor tyrosine-based activation motif

# Акцесорни (помошни) молекули на клеточната мембрана

- Површинските (мембранските) молекули на Т клетките, кои се врзуваат со другата (спротивната) клетка (т.е. APC или целната клетка), кога TCR го препознава МНС-пептидот.
- Улогата им е да:
  - ја засилат врската Т клетка – APC (или target cell) (како укотвување на брод во пристаниште)
  - некои учествуваат во пренесување на сигнали
  - некои и во двете претходни работи

име	лиганд	адхезија	сигнал
CD4	класа-2 МНС	+	+
CD8	класа-1 МНС	+	+
CD2 (LFA-2)	CD 58 (LFA-3)	+	+
LFA-1 (CD11a/CD18)	ICAM-1 (CD54)	+	?
CD28	B7 - 1/2 (CD80/86)	?	+
CTLA-4	B7 - 1/2 (CD80/86)	?	+
CD45R	CD22	+	+
CD5	CD72	?	+

## T- клеточни акцесорни мембрански молекули



**CD4** – мономер (единечен пептид)  
со м. маса ~55kd

- 4 екстрацелуларни Ig домени
- се врзува за  $\beta 2$  доменот на МНС – класа-2

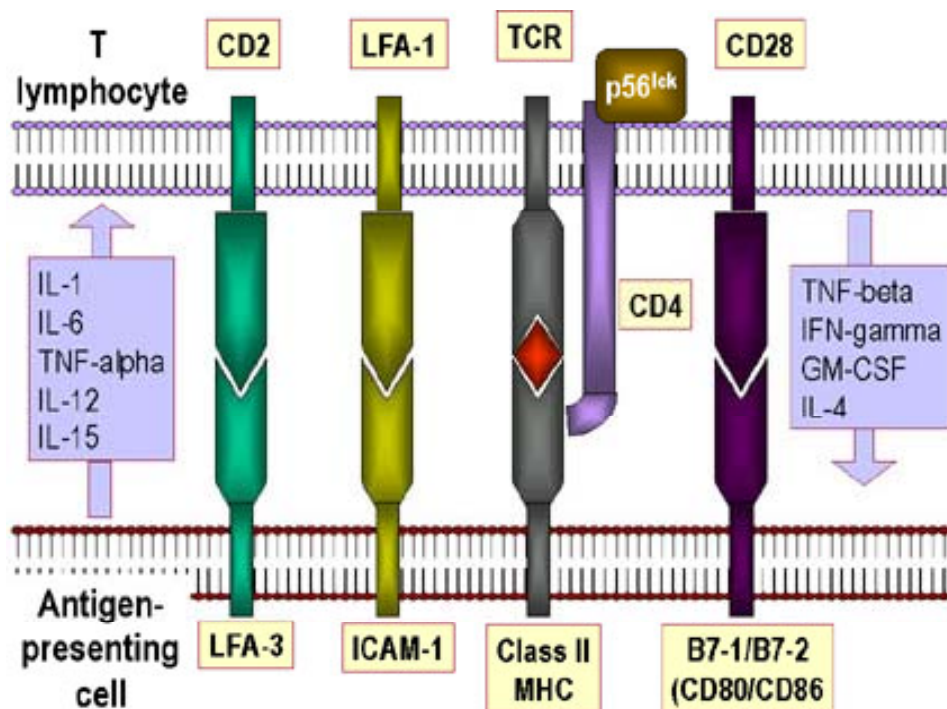
**CD8** –  $\alpha, \beta$  хетеродимер –  
дисулфидно врзан, ~34 kd / секој

- секој синџир има еден екстрацелуларен Ig домен
- се врзува за  $\alpha 3$  доменот на МНС – класа-1

# „Имунолошка синапса“

Структура формирана околу местото на контакт помеѓу Т клетките и APC

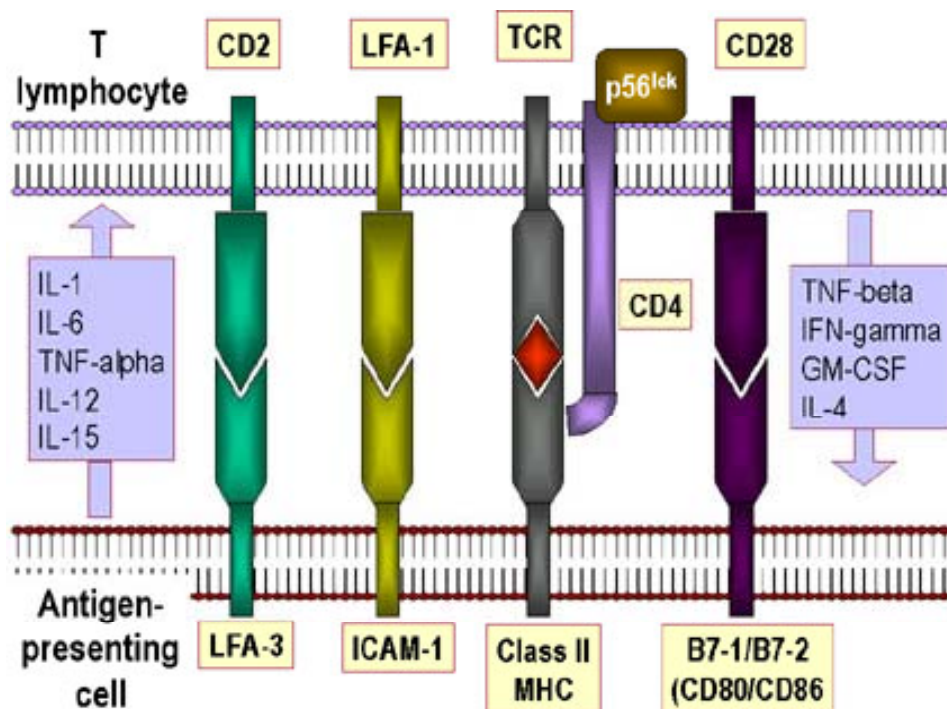
- TCR-MHC афинитетот не е силен (во споредба со Ag-Ag)
- Акцесорните молекули ја појачуваат врската
  - CD4/MHC класа II или CD8/MHC класа I
  - CD2/LFA-3
  - LFA-1/ICAM-1



# „Имунолошка синапса“

Структура формирана околу местото на контакт помеѓу Т клетките и APC

- Специфичноста за Ag е само во TCR
- Акцесорните молекули се непроменливи
- Цитокините го менуваат само степенот на експресија

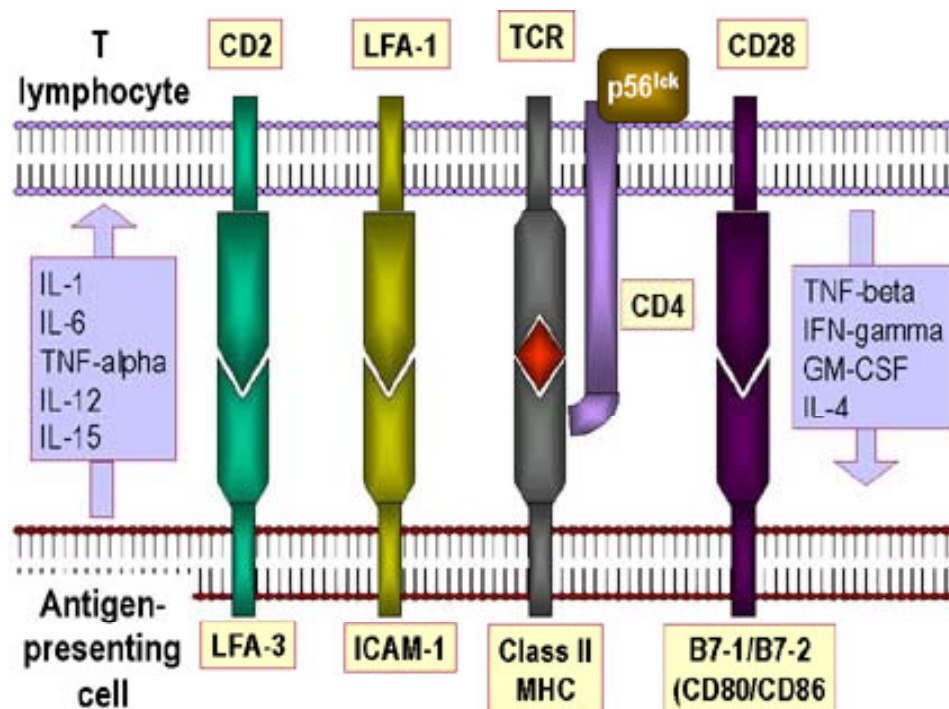




# „Имунолошка синапса“

Структура формирана околу местото на контакт помеѓу Т клетките и APC

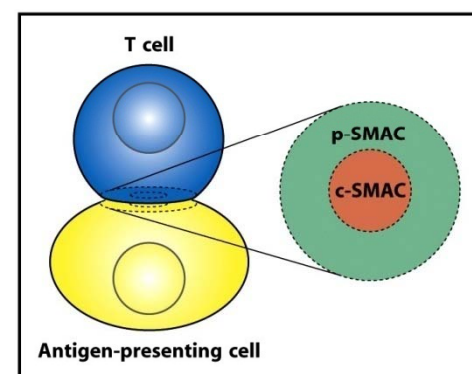
- Костимулацијата е неопходна за активација на Т клетките
  - CD28/CD80 или CD28/CD86
- CTLA-4 на Т клетките може исто да се врзе за CD80/CD86
  - инхибиторен сигнал
  - downregulation



# „Имунолошка синапса“

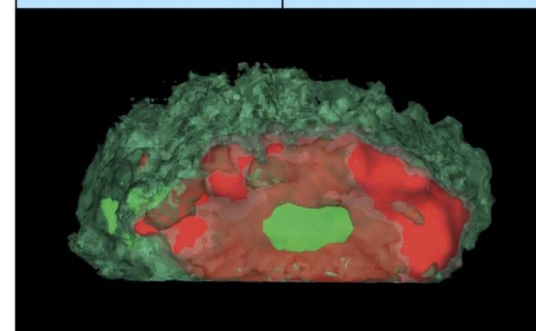
Структура формирана околу местото на контакт помеѓу Т клетките и APC

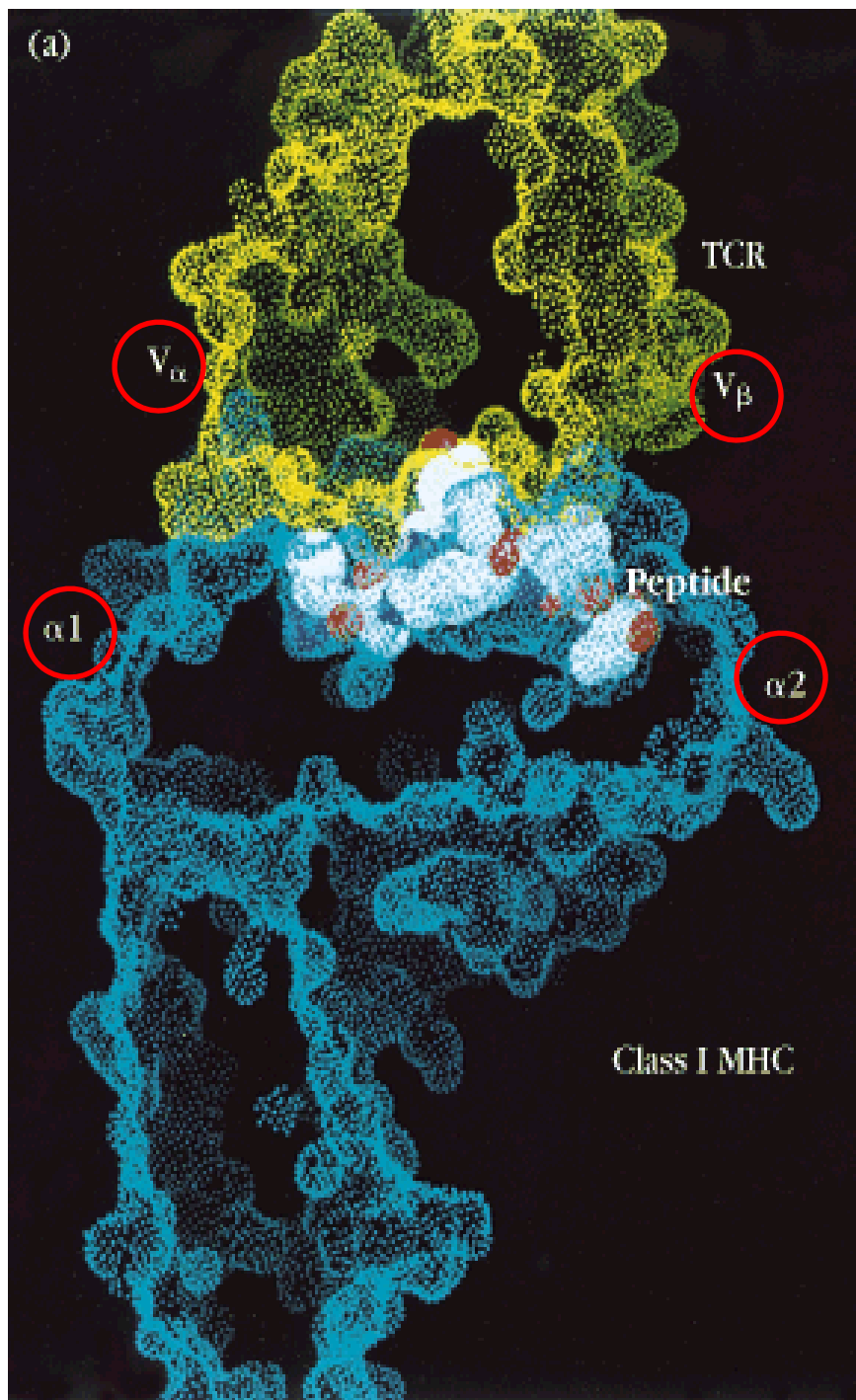
- TCR, корецепторите и сигналните протеини се концентрираат на местото на контактот
- Две зони
  - ЦЕНТРАЛЕН супрамолекуларен активациски комплекс (cSMAC)
    - Сигнални протеини - специфичен
    - CD28: костимулација
    - CD2: адхезија
  - ПЕРИФЕРЕН супрамолекуларен активациски комплекс (pSMAC)
    - LFA-1: Интегрин
    - Талин: цитоскелетен протеин



c-SMAC	p-SMAC
TCR CD2 CD4 CD8 CD28 PKC-θ	LFA-1 ICAM-1 talin

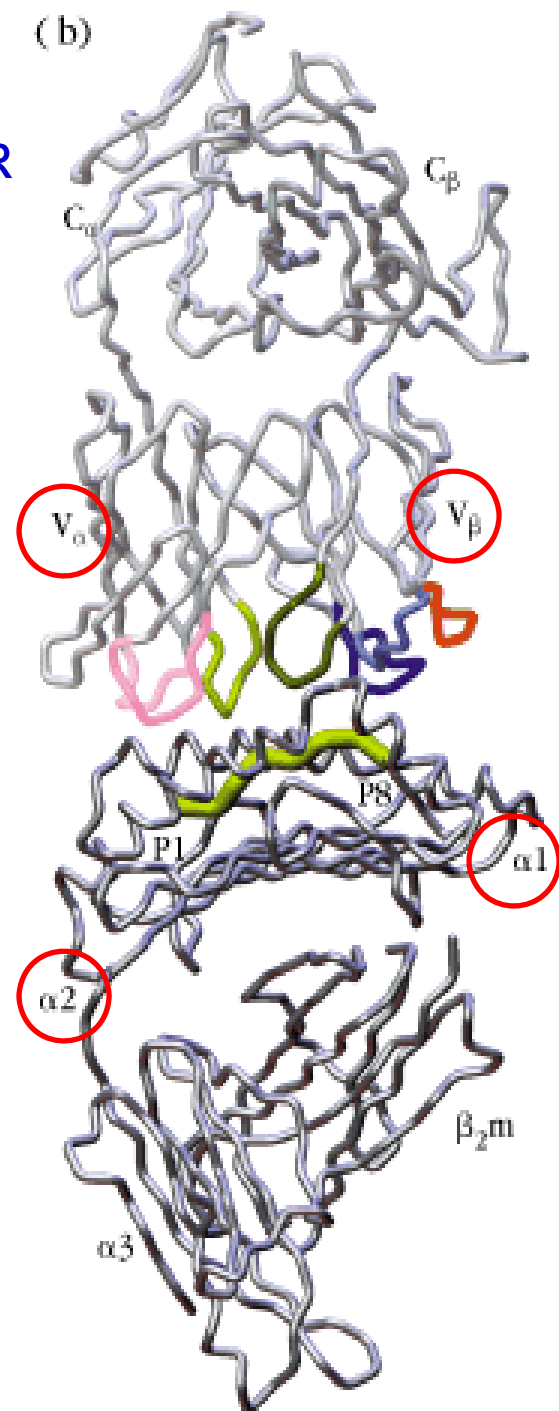
Outer ring (red) pSMAC	Inner circle (green) cSMAC
LFA-1:ICAM-1	TCR, CD4, CD28 MHC:peptide





3D – структура  
MHC-пептид-TCR

централно  
место за  
клеточниот и  
хуморалниот  
имун одговор



# Алореактивност на Т клетките

1. Досега се зборуваше за улогата на сопствените МНС молекули во презентација на антигенот на Т клетките.
2. Ако со трансплантација се внесат туѓи МНС молекули = МНС антигени.
3. Алогени = клетките потекнуваат од иста врста (човек-човек, но од генетски различни индивидуи од иста врста).

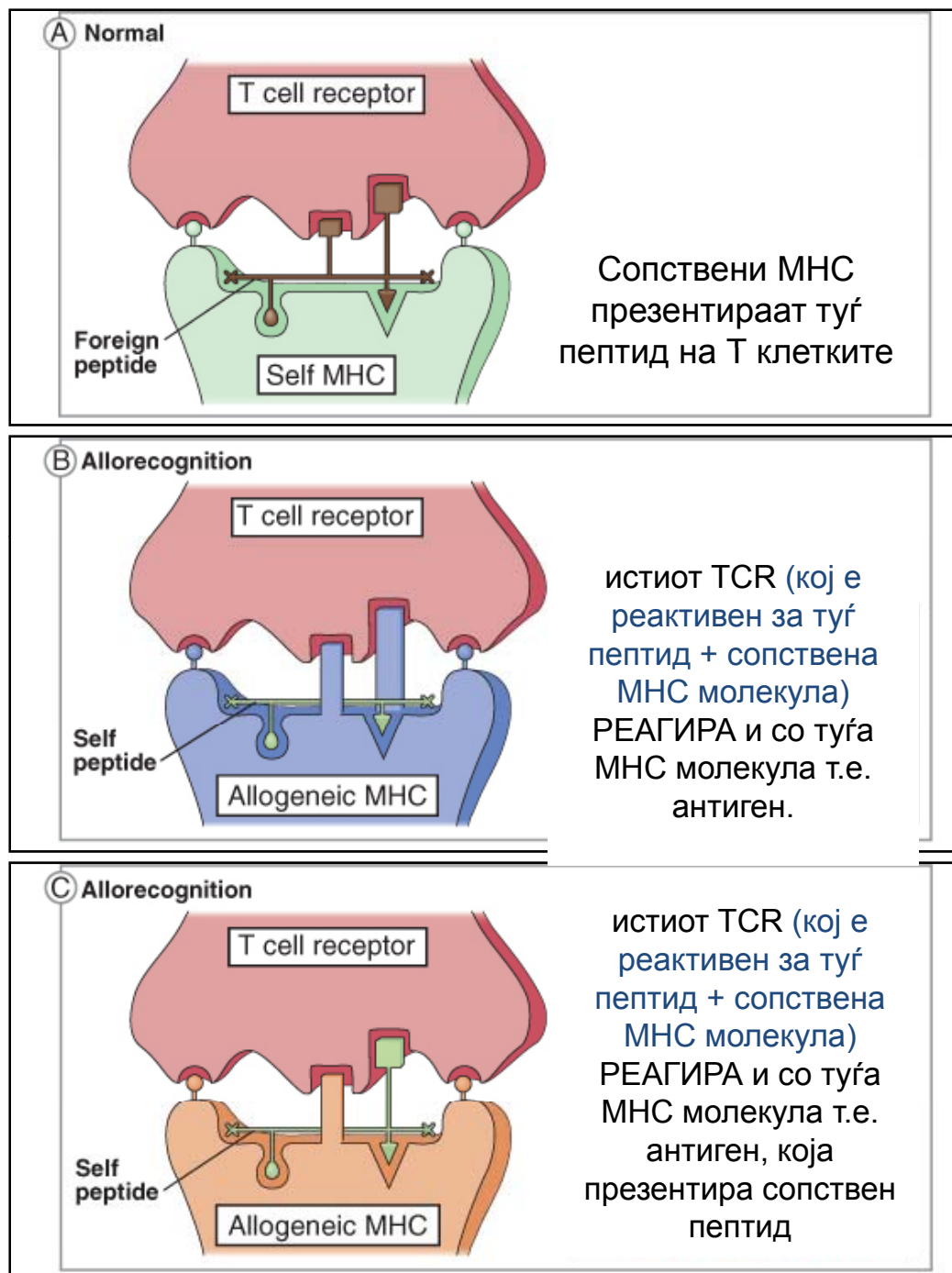
**TCR реагира со туѓи МНС антигени директно** (не треба тие да се преработат и да се презентираат преку сопствените МНС молекули.  
**Брзина!**

**Фреквенцијата на алореактивните Т клетки е висока.** Околу 1-5% од Т клетките се реактивни на одреден алоантиген (тоа е повисока фреквенција од нормалниот број на Т реактивни клетки на поединечен туѓ антиген презентираан преку сопствените МНС молекули). **Силина на реакцијата!**

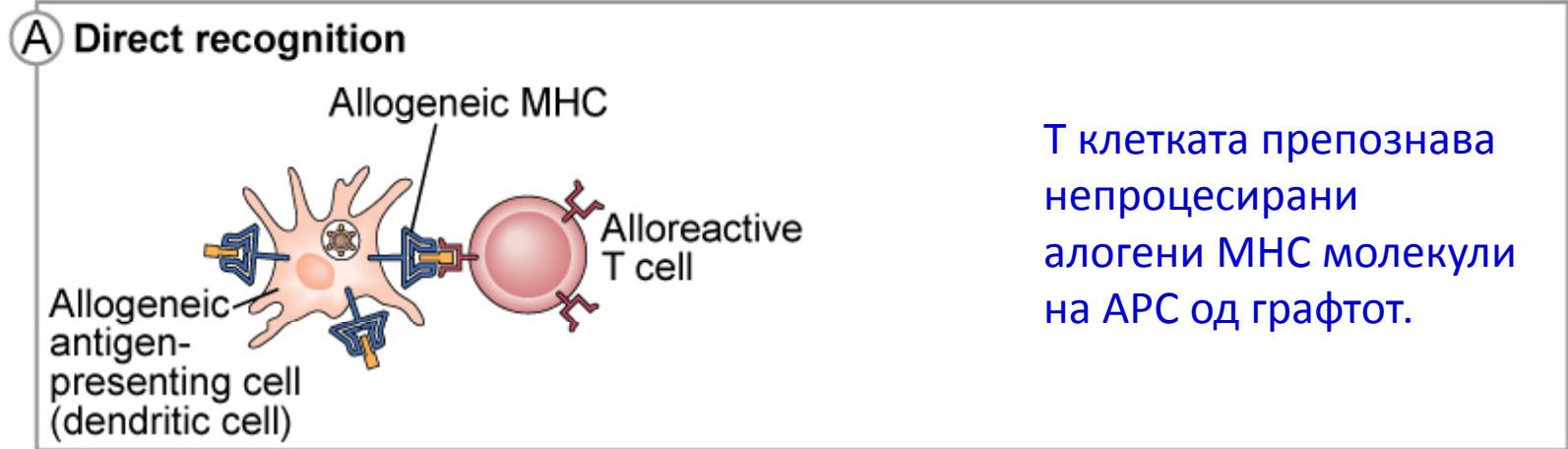
## Алореактивност на Т клетките

Еден TCR реагира со една комбинација MHC+туѓ пептид

Еден TCR (од еден клон Т клетки) реагира со повеќе комбинации туѓа MHC+сопствен пептид.  
Затоа, бројот на алореактивни TCR е поголем од другите

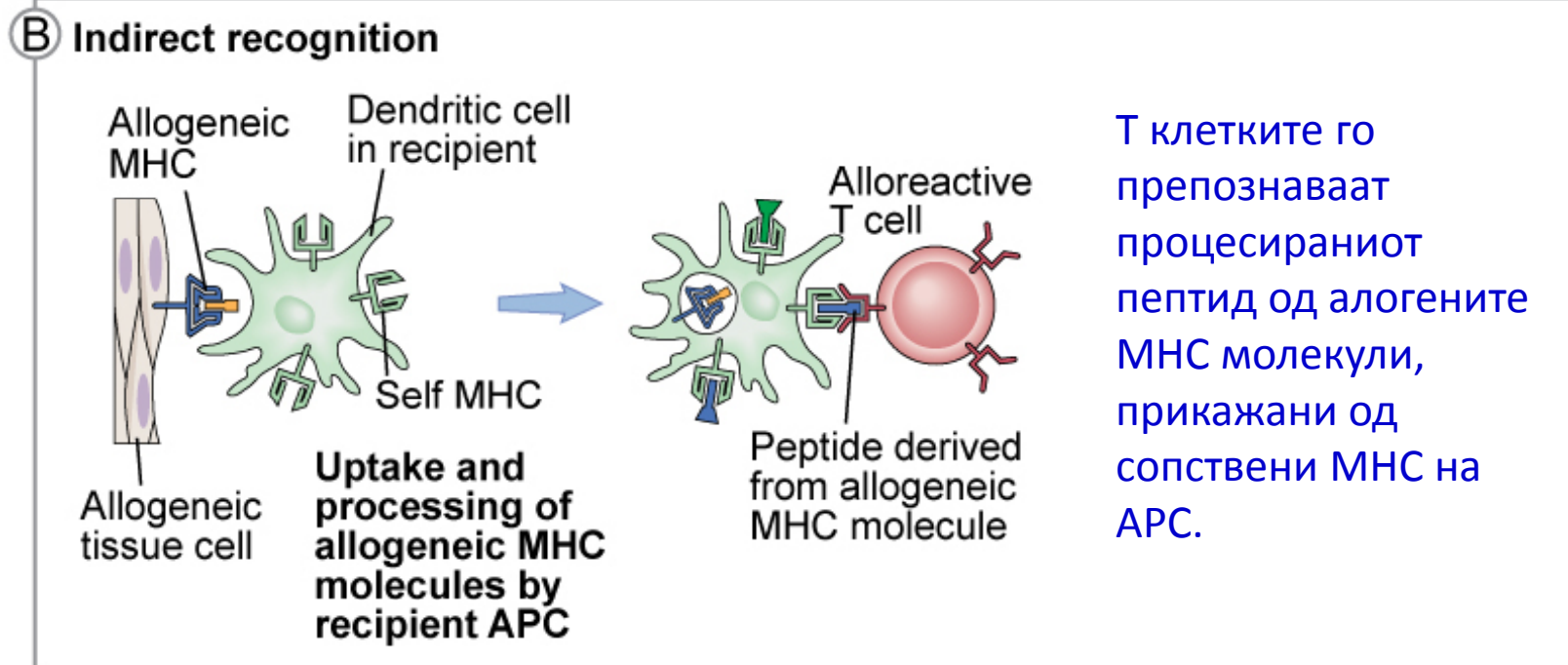


# Директна алореактивност



- Т – клетките се активираат, кога Т- клетките на примателот ги препознаваат алогените МНС од донорот
- Можен пат на имуна реактивност при акутно отфрлање

# Индиректна алореактивност



- Клетките од графтот се ингестирани од професионали APC од реципентот и ало-Ag се претставени преку сопствените -МНС



Older people are less affected by H1N1 because they've had it – many times. Dr. Peter Palese says people over the age of 55 have built up an immunity against swine flu. Why? The viruses that circulated 50 years ago are more closely related to the swine-origin H1N1 viruses than are present day seasonal H1N1 viruses. So exposure to the earlier viruses gives them protection



Прашања ????????????