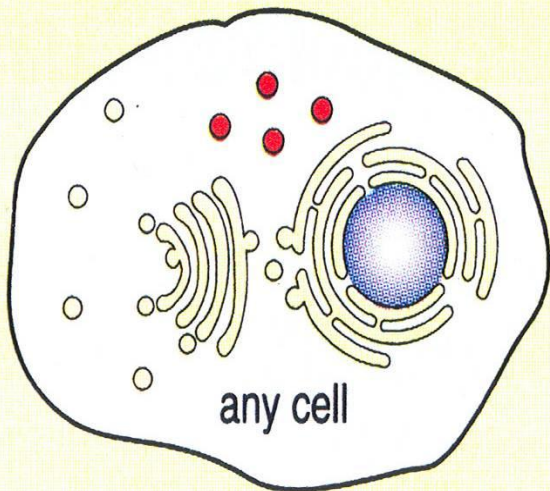


Т клетки

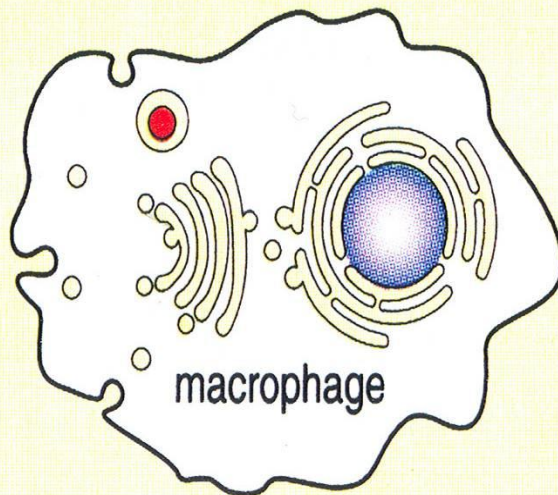
Лекция 10

Какую из этих проблем не могут решить антитела (В клетки)?

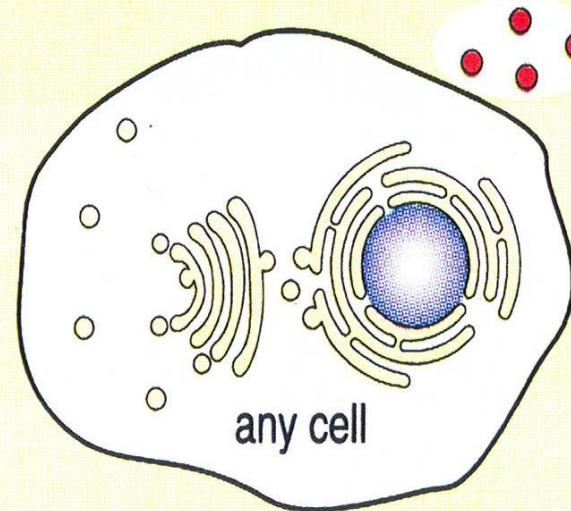
Инфекция в цитозоле



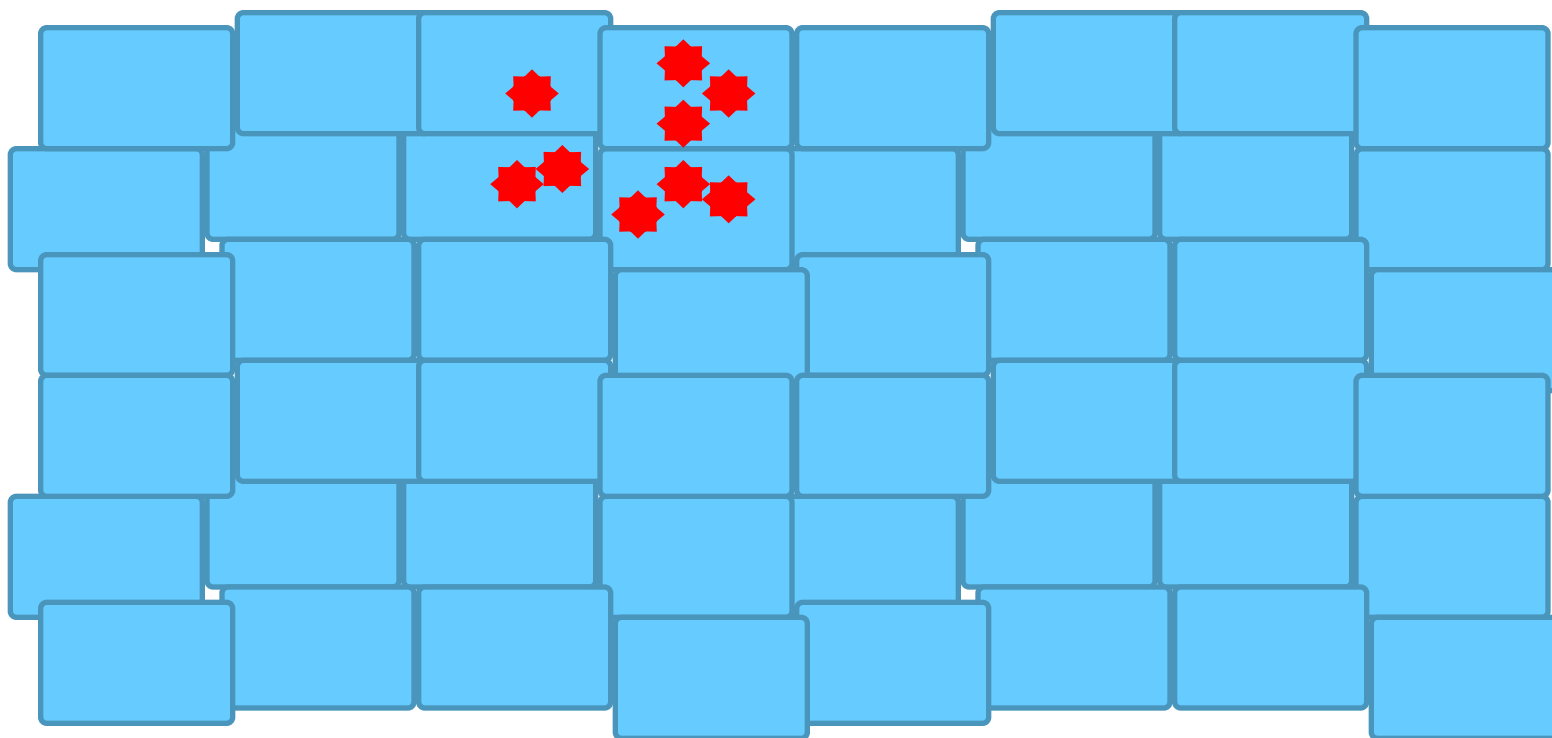
Инфекция в фагосоме

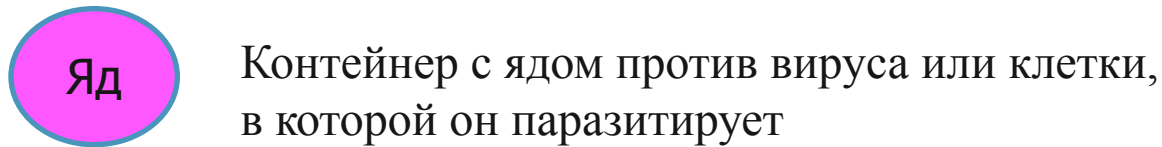


Токсины вне клеток



Как остановить вирусную инфекцию?





Условия:

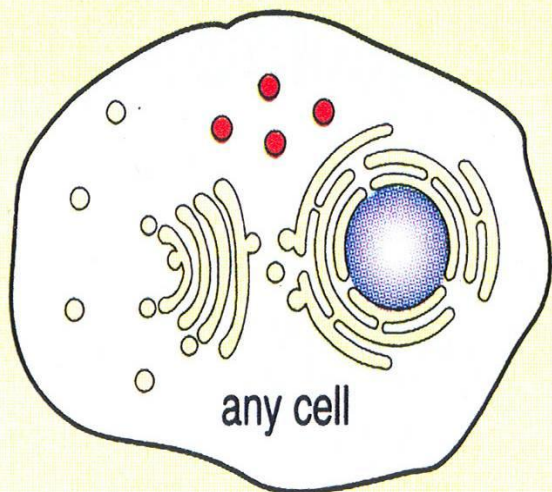
1. Яд нельзя выделять в тканевую жидкость, кровь и лимфу
2. Яд нельзя высвободить даже при встрече с вирусом, вышедшим из клетки

Задача:

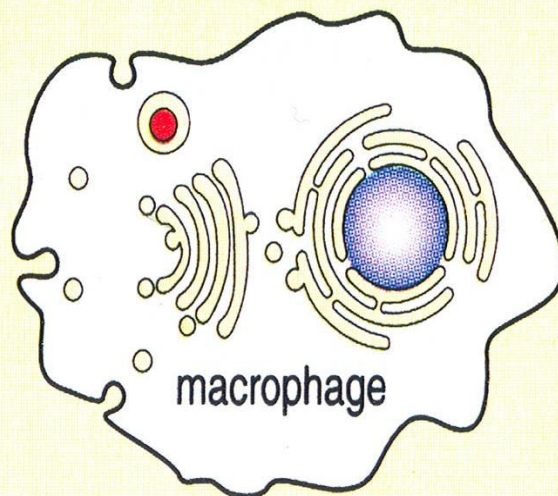
1. Найти инфицированную клетку
2. Убить инфицированную клетку
3. Не повредить здоровые клетки

НА КАЖДУЮ ПРОБЛЕМУ – ОТДЕЛЬНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ

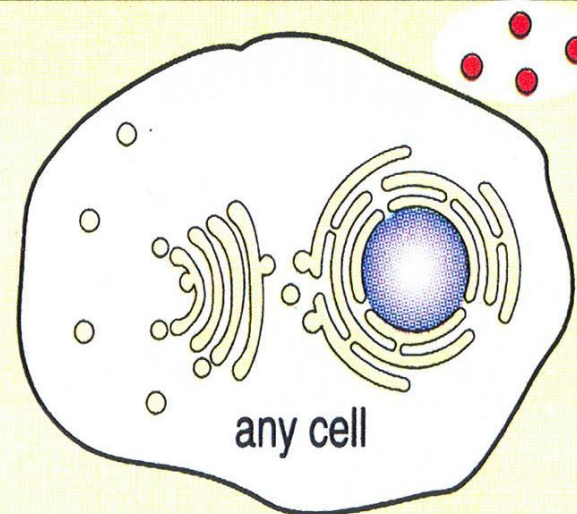
Инфекция в цитозоле



Инфекция в фагосоме



Токсины вне клеток

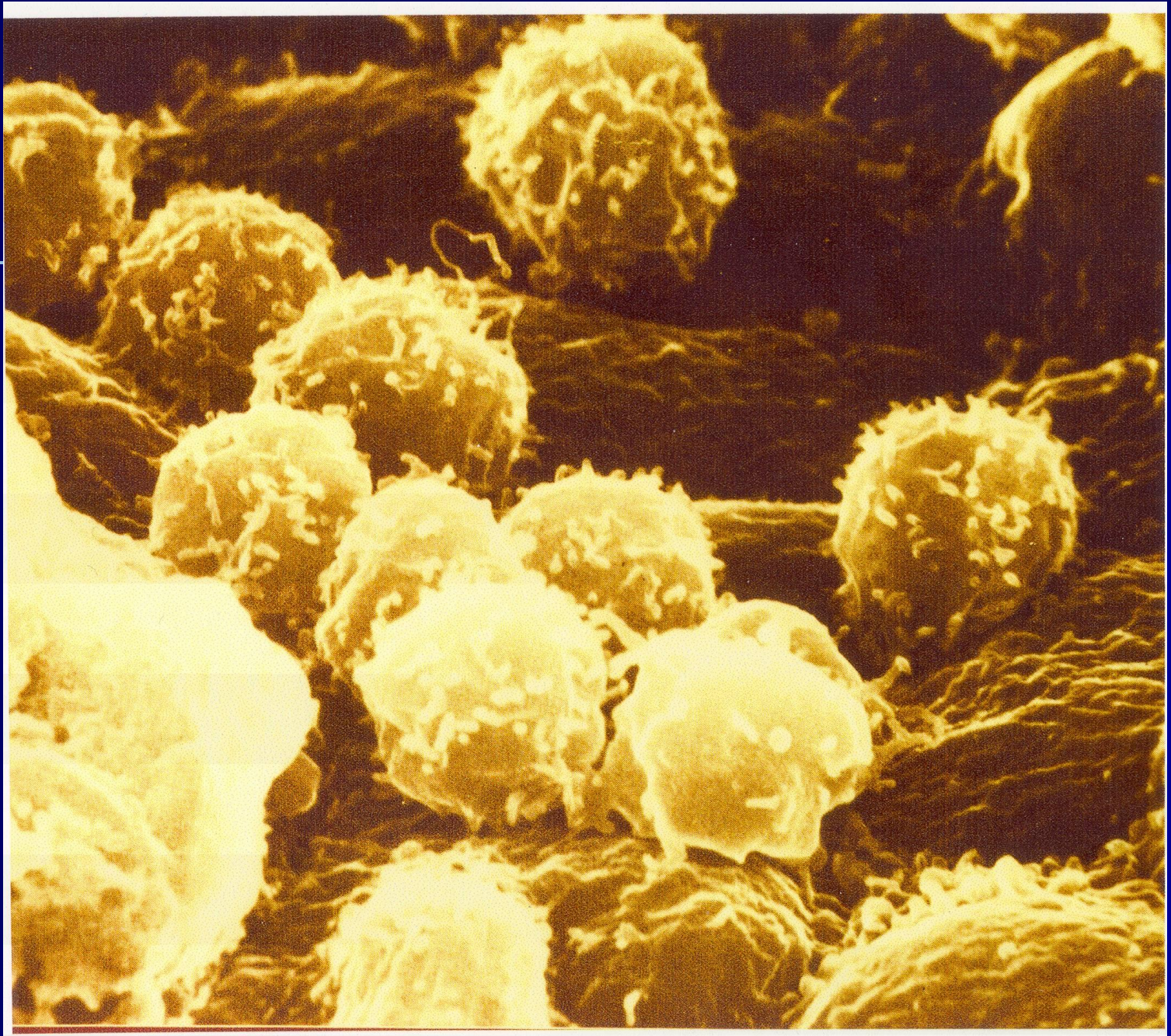


Т клетка-киллер

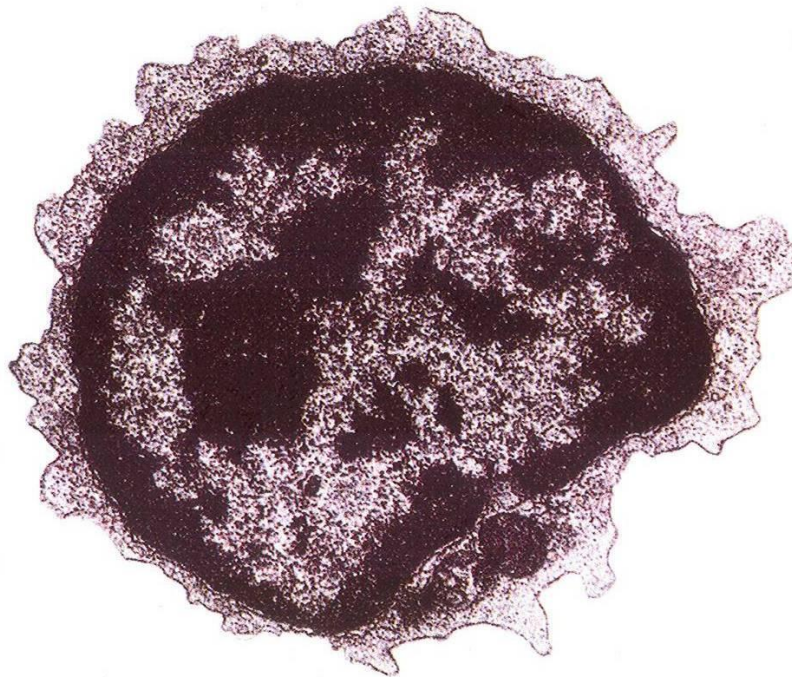
Th1 клетка

В клетка

Th2 клетка



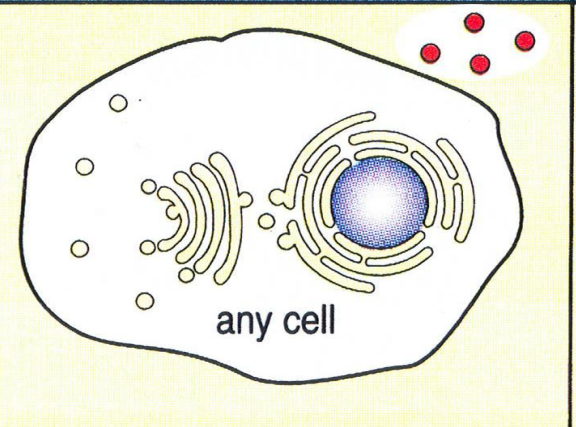
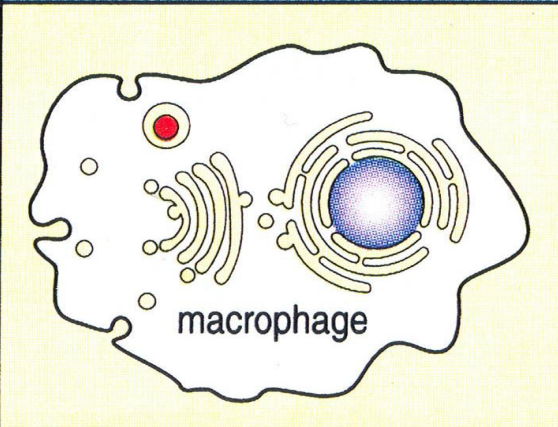
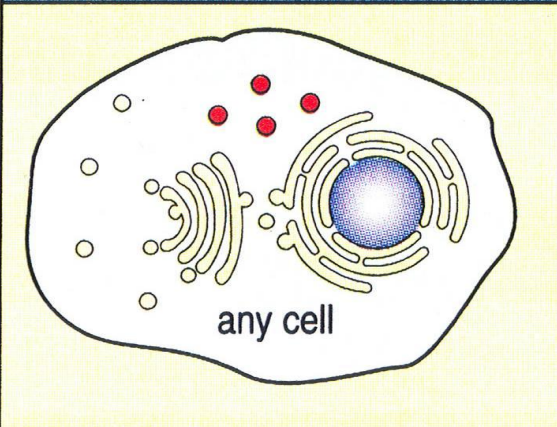
Лимфоцит



Cytosolic pathogen

Intravesicular pathogen

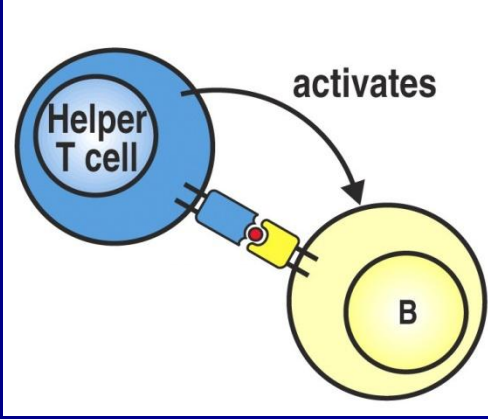
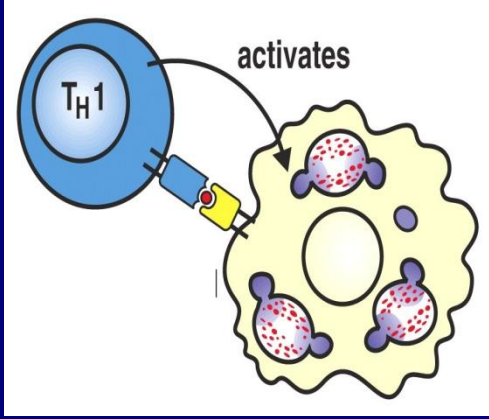
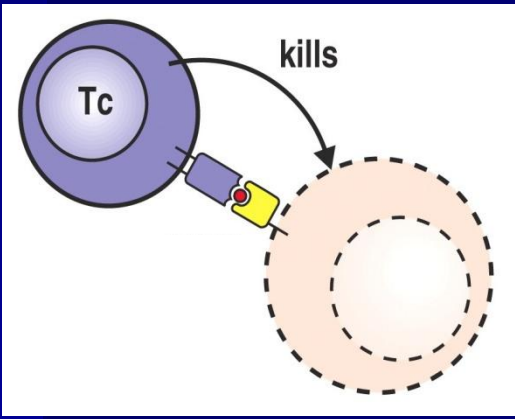
Extracellular toxins

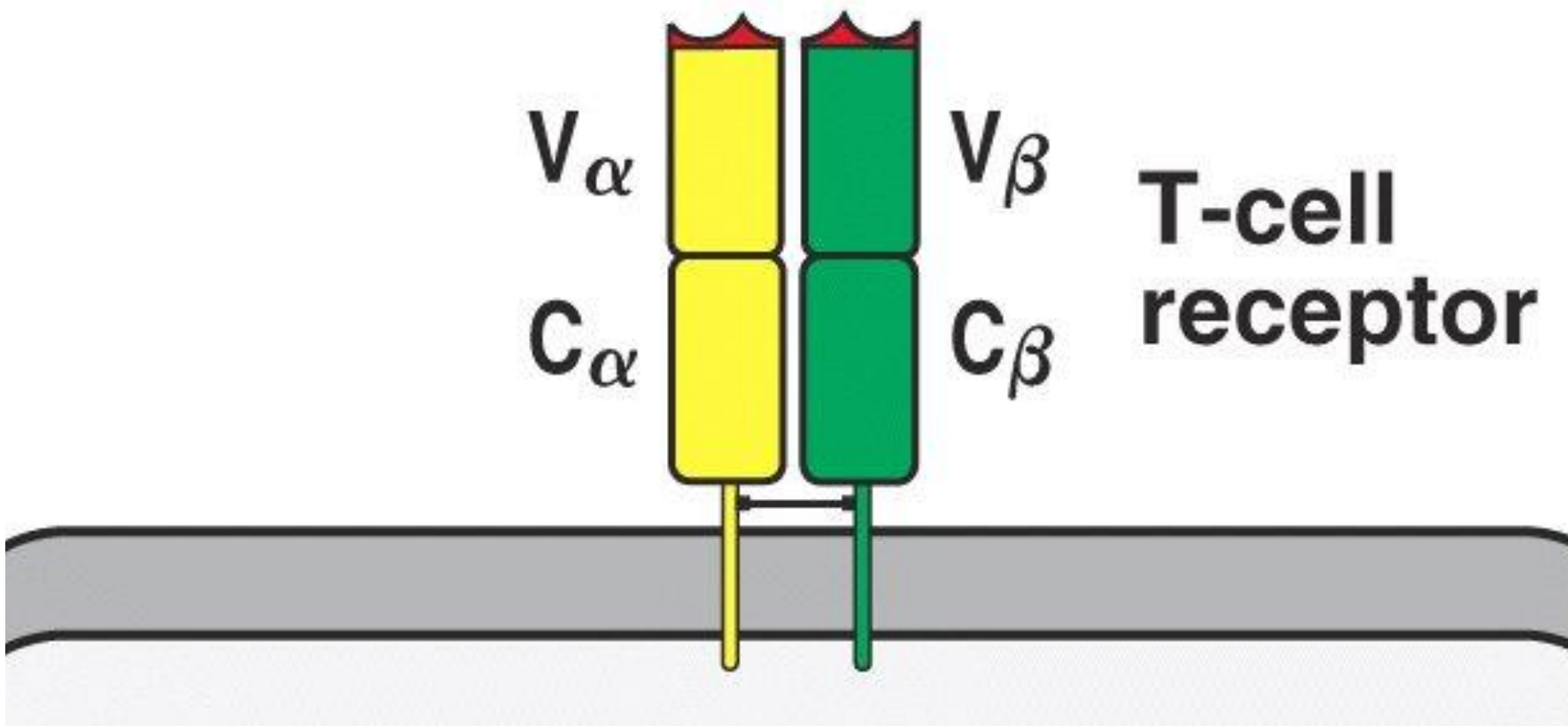


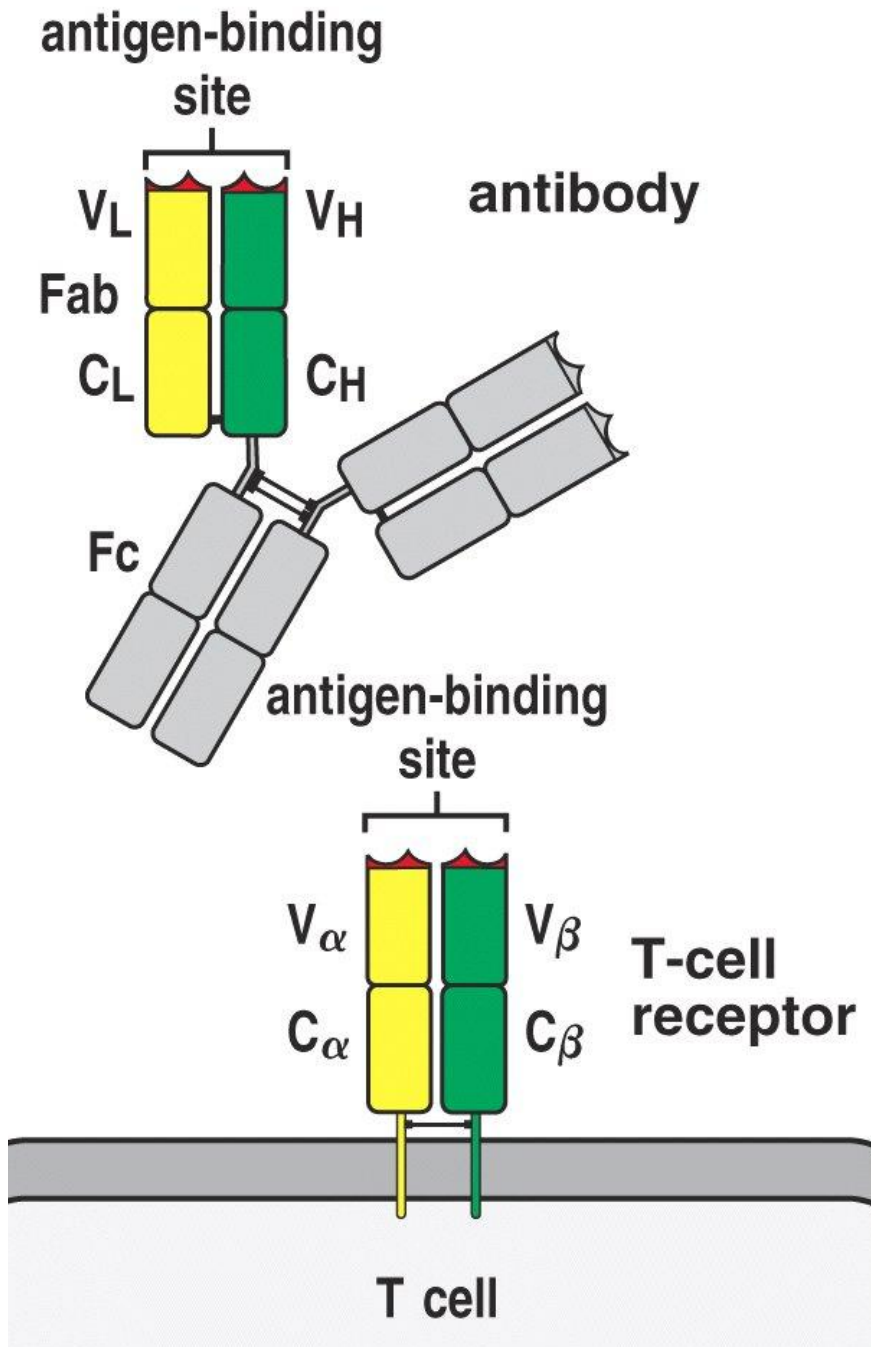
T killer cell

T₁ helper cell

T₂ helper cell

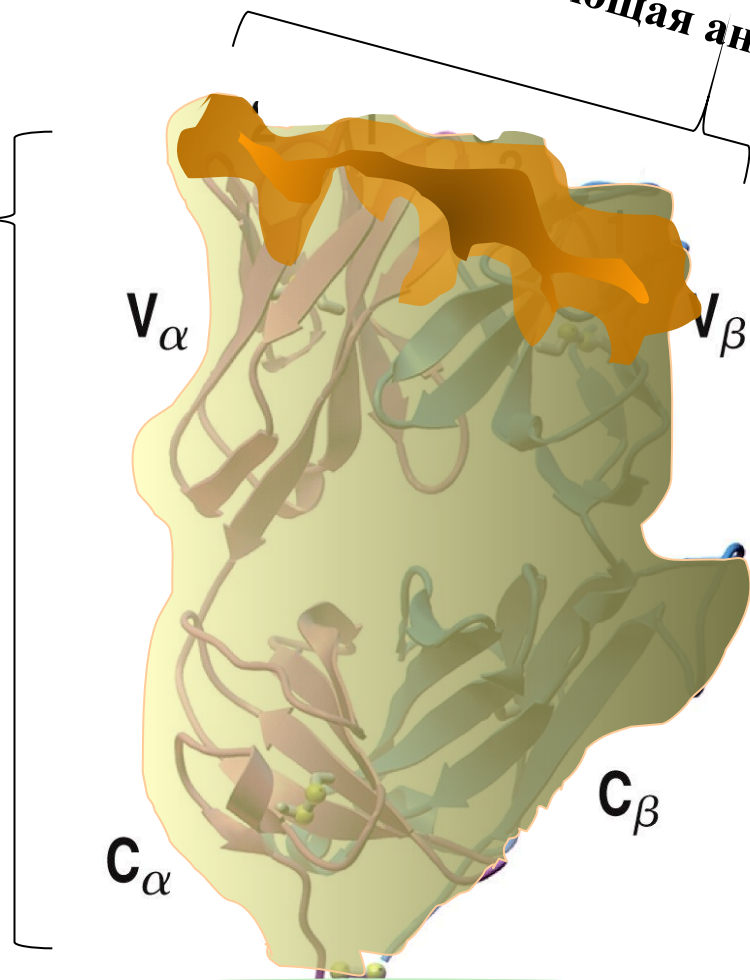






Поверхность, узнающая антиген

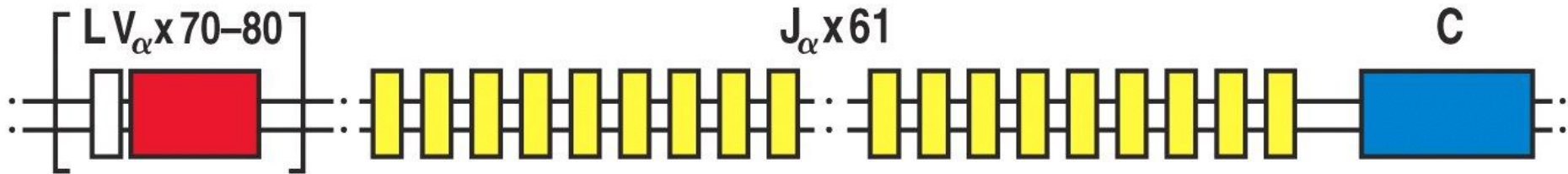
Т-клеточный рецептор
(TCR)



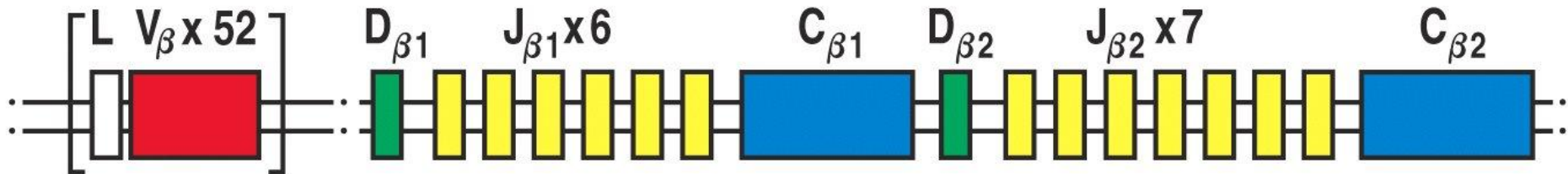
Т клетка

Гены Т-клеточного рецептора

α -chain locus



β -chain locus



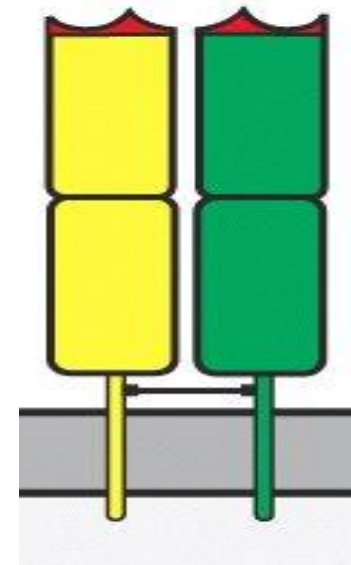
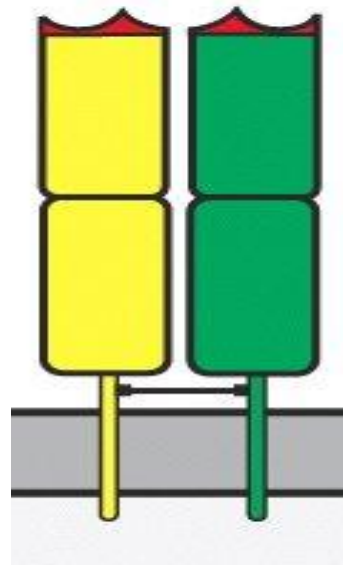
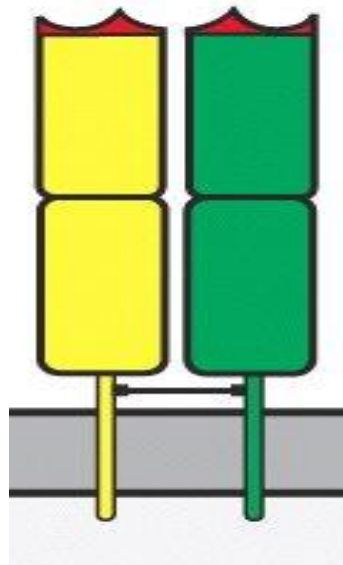
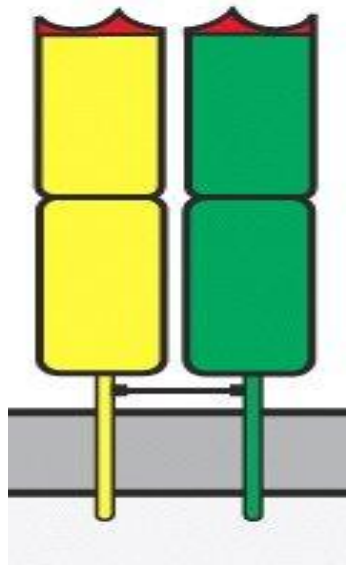
Element	Immunoglobulin		$\alpha:\beta$ T-cell receptors	
	H	$\kappa+\lambda$	β	α
Variable segments (V)	40	70	52	~70
Diversity segments (D)	25	0	2	0
D segments read in three frames	rarely	–	often	–
Joining segments (J)	6	5(κ) 4(λ)	13	61
Joints with N- and P-nucleotides	2	50% of joints	2	1
Number of V gene pairs	1.9×10^6		5.8×10^6	
Junctional diversity	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Total diversity	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

TCR1

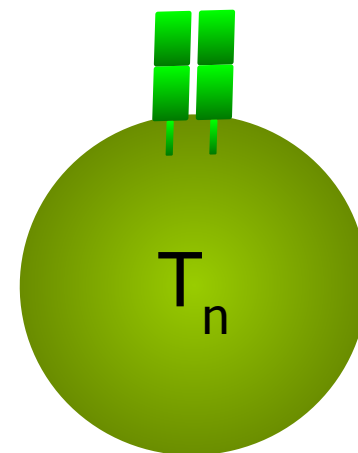
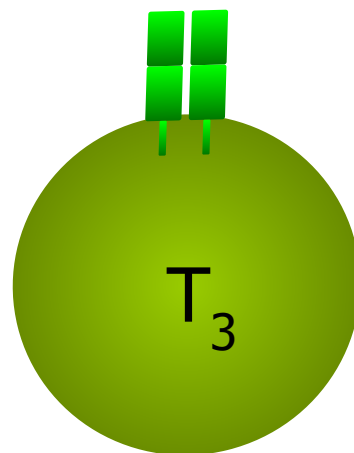
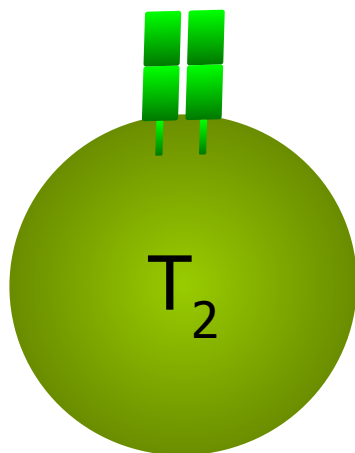
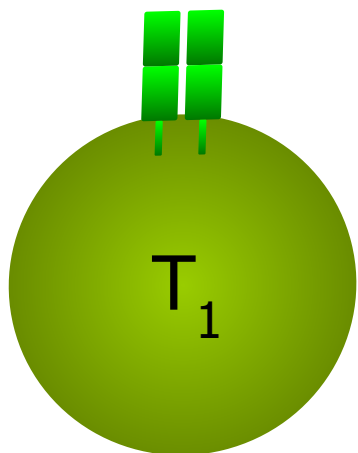
TCR2

TCR3

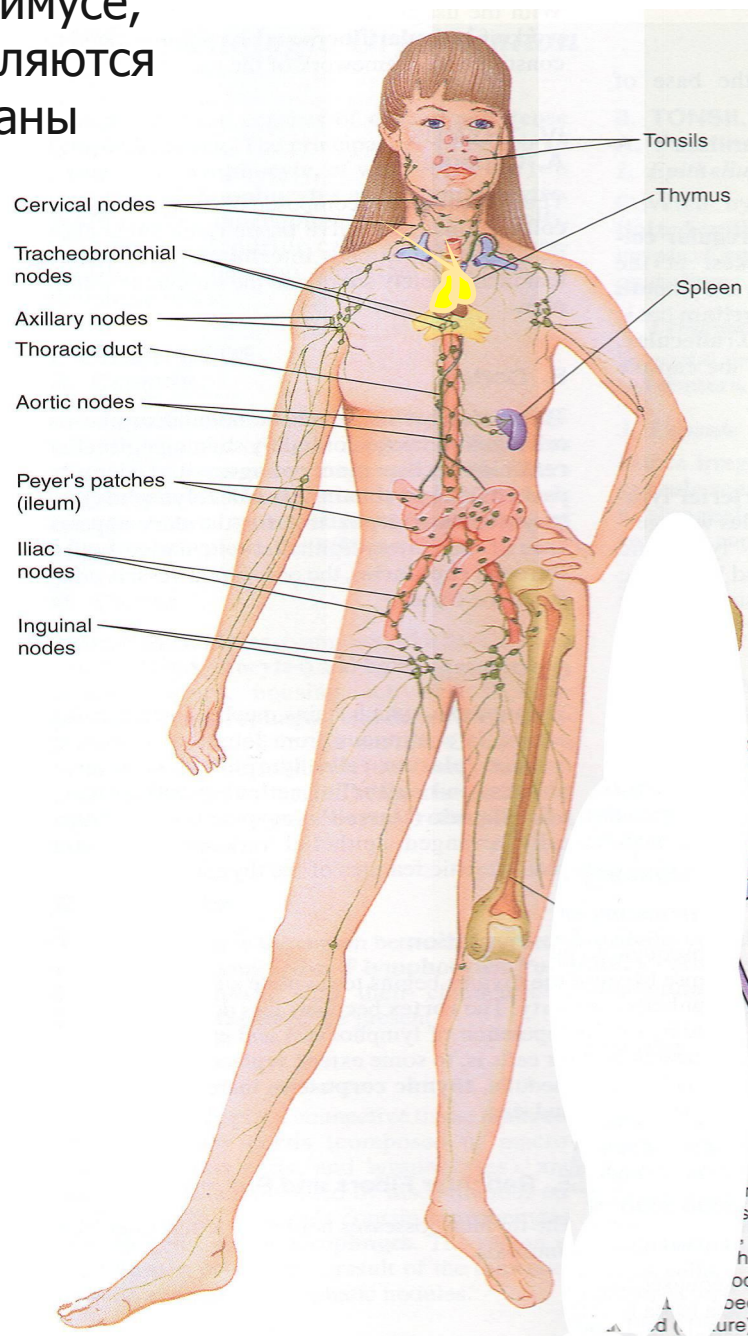
TCRn



$n \sim 10^{18}$



Т-клетки рождаются в тимусе,
созревают в нем и выселяются
во все лимфоидные органы



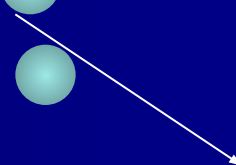
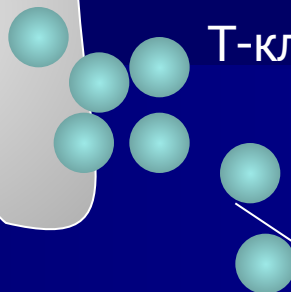
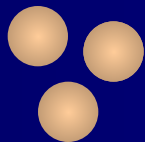
Тимус

Т-клетки

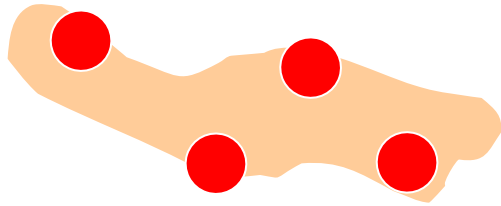
Лимфатические узлы
Миндалины
Пейеровы бляшки
Селезенка
Кровь

Костный мозг

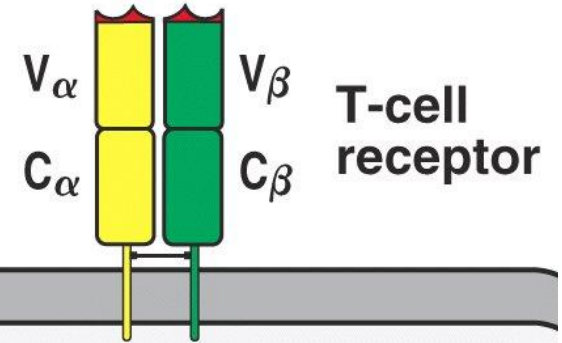
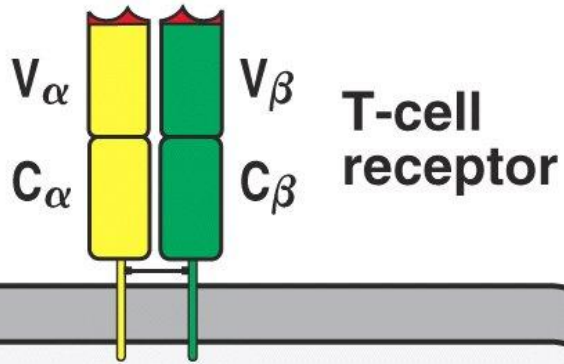
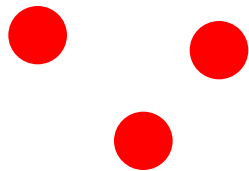
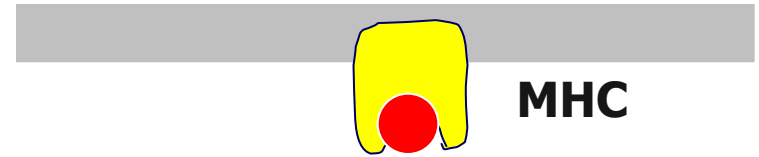
(стволовые кроветворные клетки)



Антиген



**Антиген на поверхности
собственных клеток**

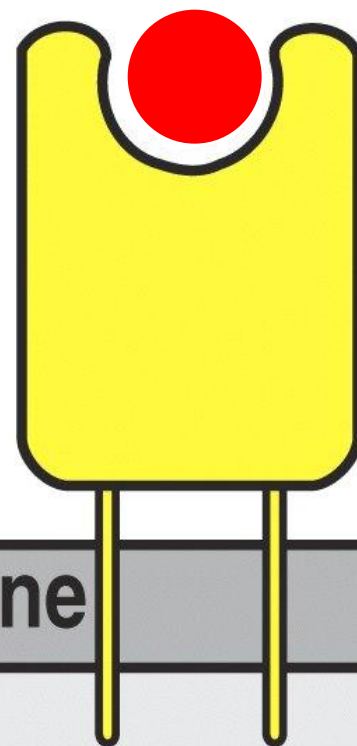
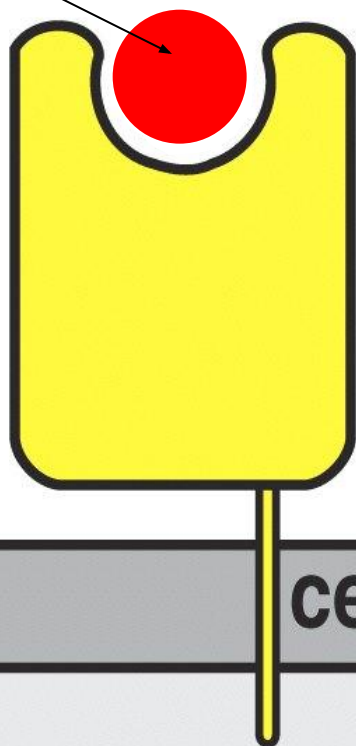


Т-клеточный рецептор (TCR) распознает антиген только в комплексе со специальным белком MHC

MHC class I

MHC class II

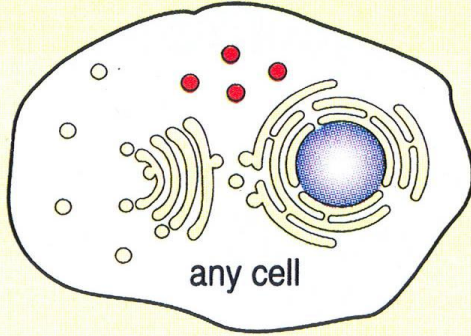
Antigen



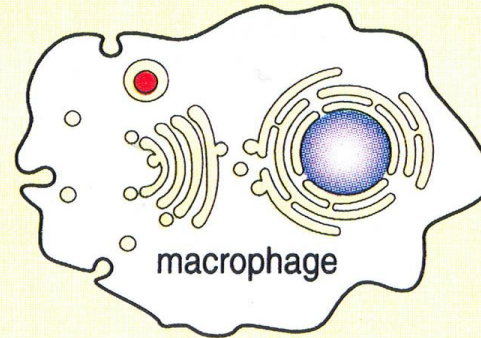
cell membrane

Major histocompatibility complex (MHC) – комплекс генов,
от которых зависит совместимость тканей при пересадках

Cytosolic pathogen



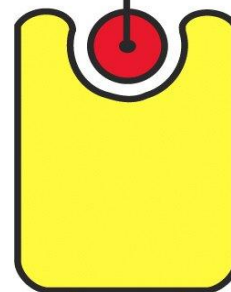
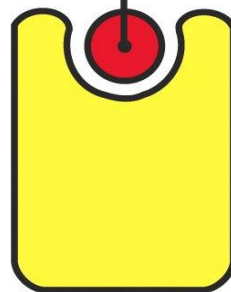
Intravesicular pathogen



MHC class I

MHC class II

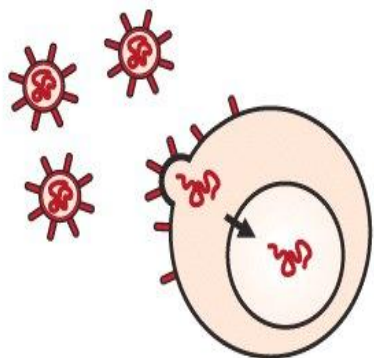
peptide



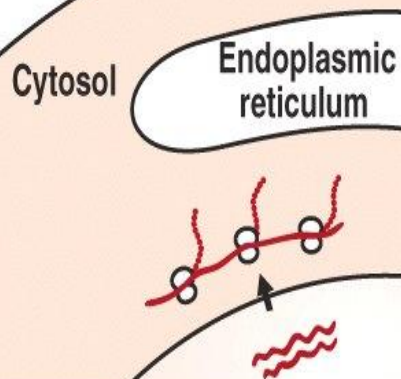
cell membrane

Антигены, синтезирующиеся в клетке, выставляются на клеточной мембране в комплексе с МНС-I

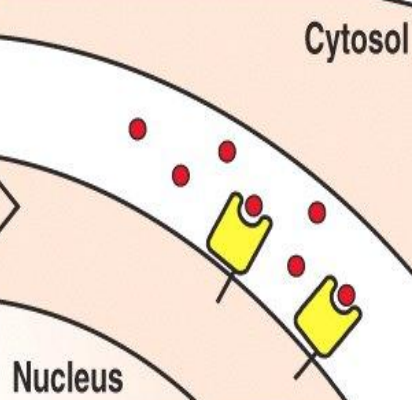
Вирус инфицирует клетку



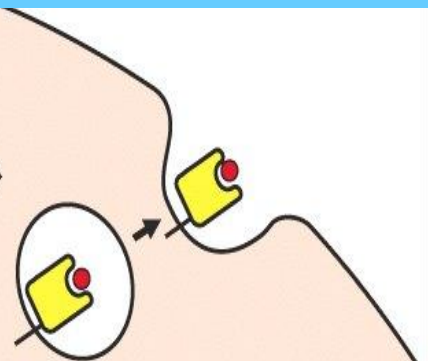
Вирусные белки синтезируются в цитозоле



Пептидные фрагменты вирусных белков связываются с МНС в ЭР



Связанные пептиды транспортируются на поверхность клетки вместе с МНС

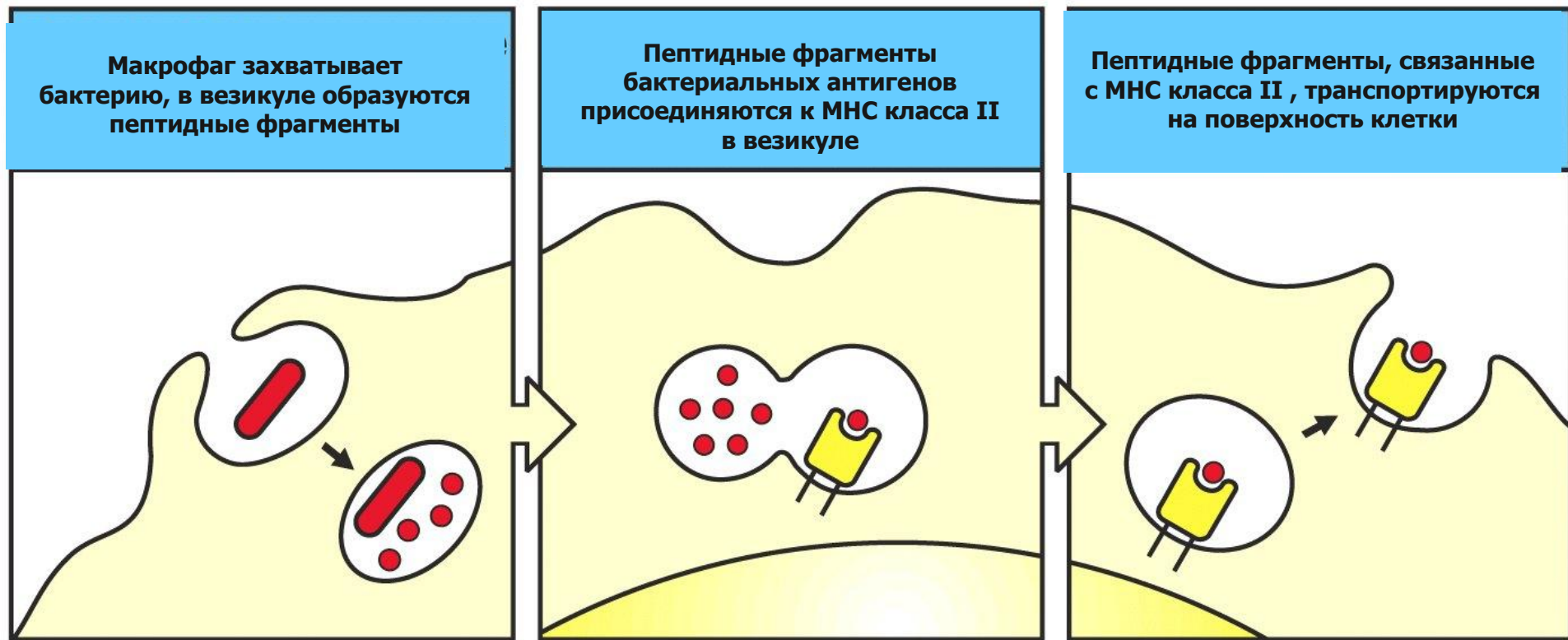


Антигены, поглощенные клеткой из внеклеточной среды, выставляются на клеточной мембране в комплексе с МНС-II

Макрофаг захватывает бактерию, в везикуле образуются пептидные фрагменты

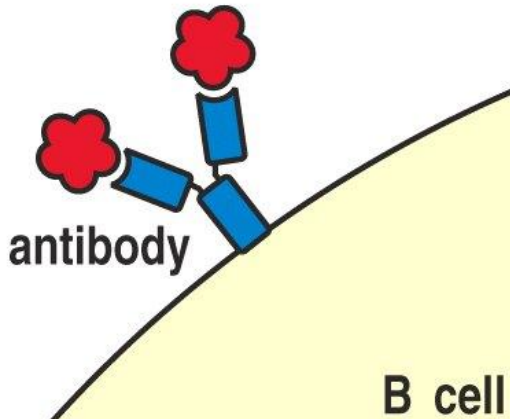
Пептидные фрагменты бактериальных антигенов присоединяются к МНС класса II в везикуле

Пептидные фрагменты, связанные с МНС класса II, транспортируются на поверхность клетки

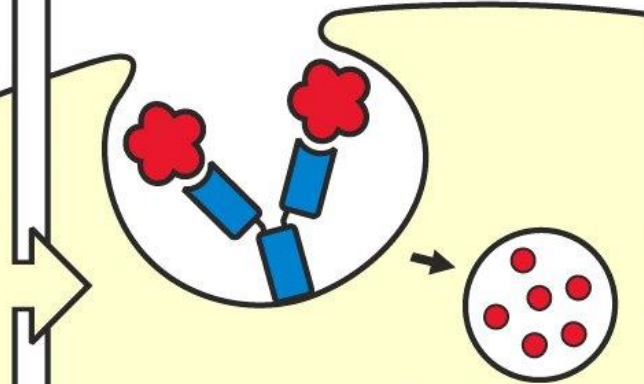


Антигены, схваченные Ig-рецепторами, поглощаются В клетками. Фрагменты этих антигенов выставляются на поверхность клетки в комплекса с МНС-II.

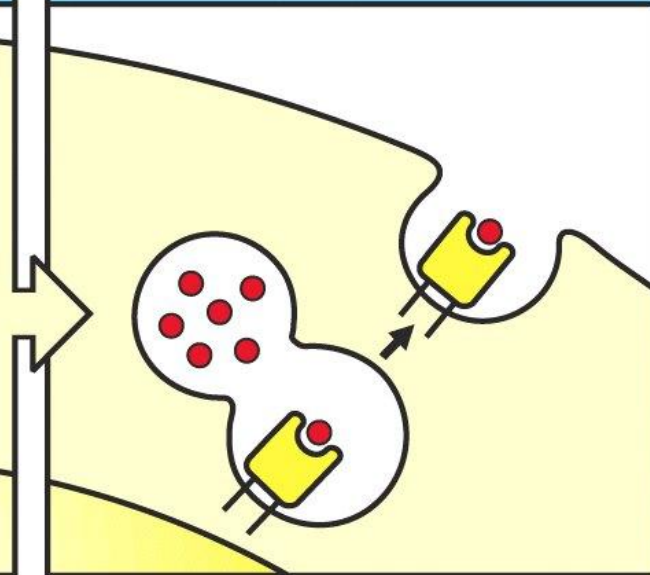
Антиген связывается с Ig-рецептором на поверхности В-клетки



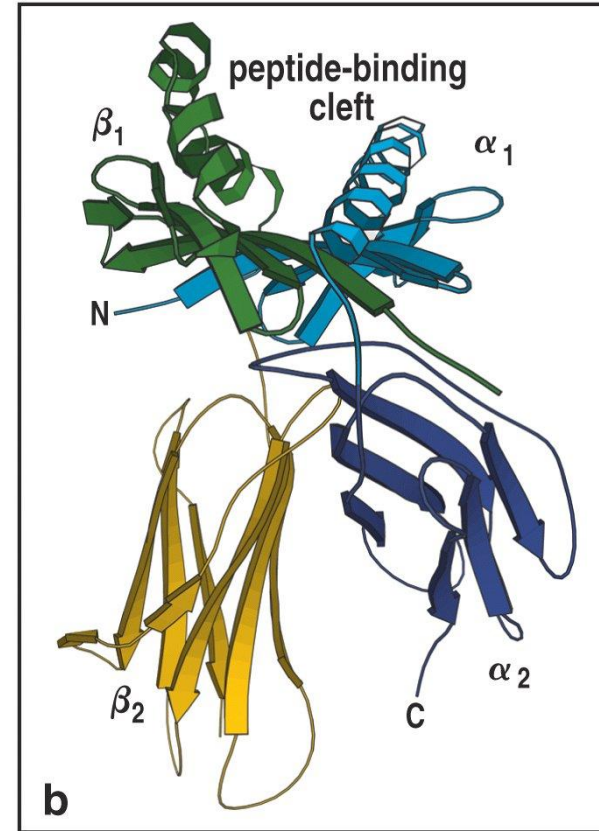
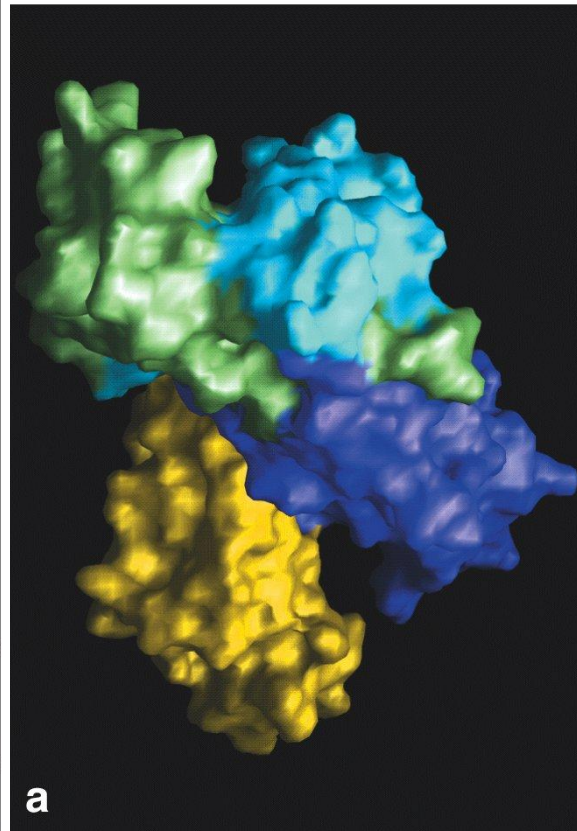
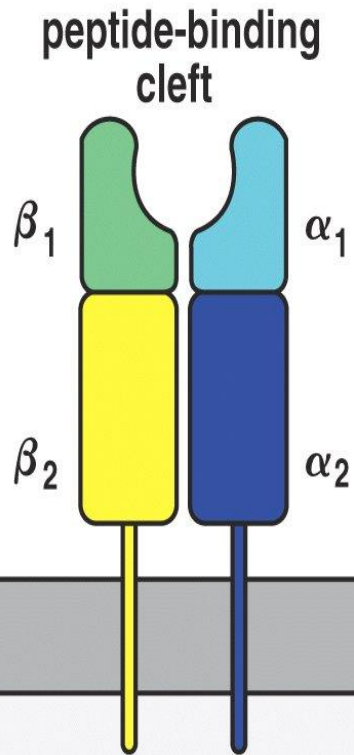
Антиген интернализуется и деградирует на пептидные фрагменты



Фрагменты связываются с МНС-II и транспортируются на поверхность клетки



MHC Class II



MHC Class I

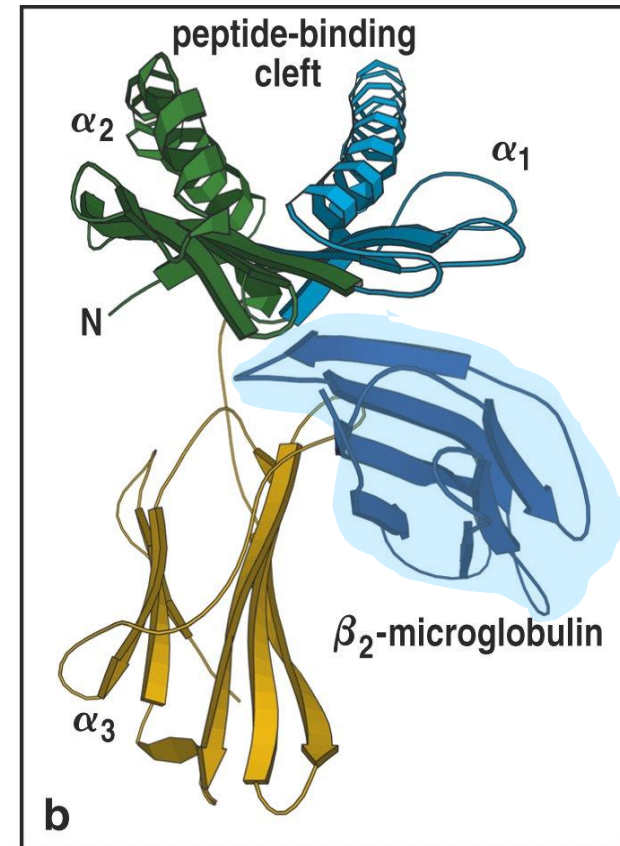
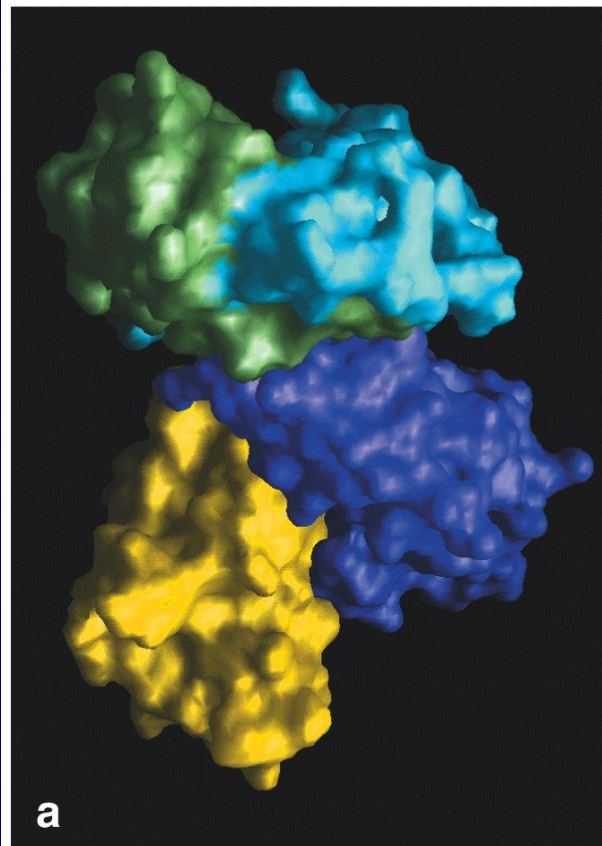
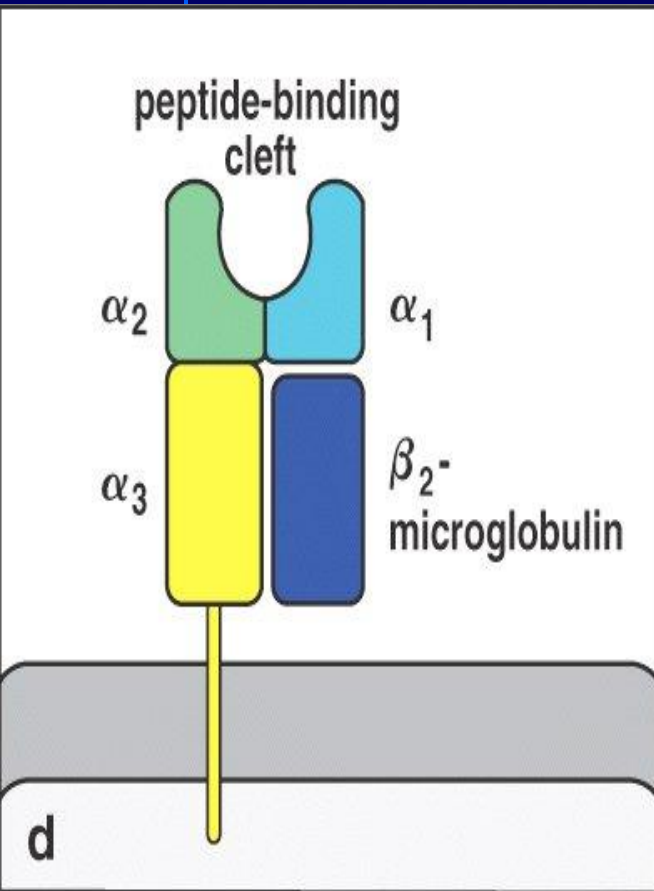
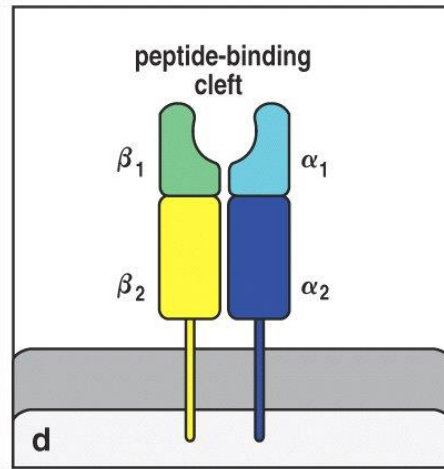
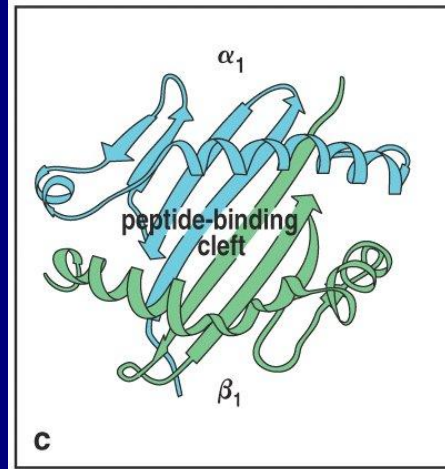
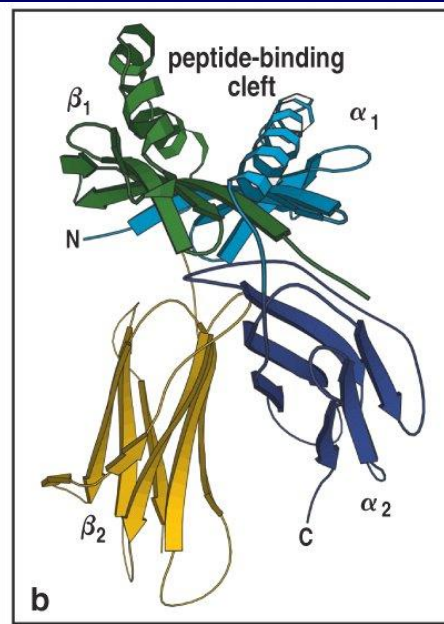
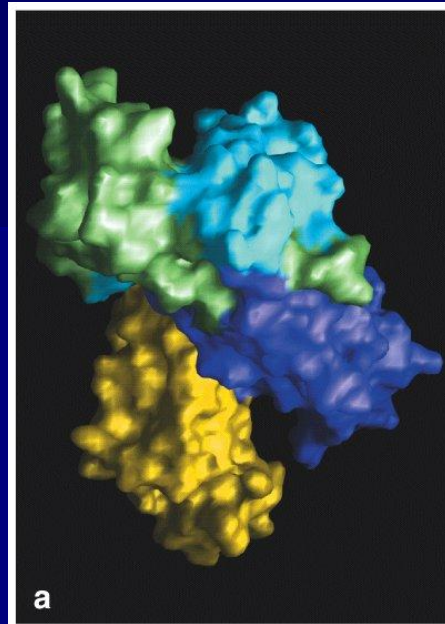
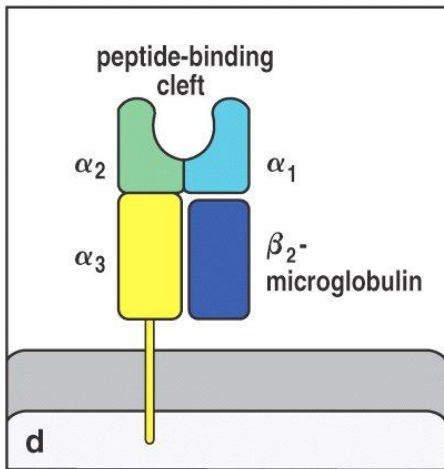
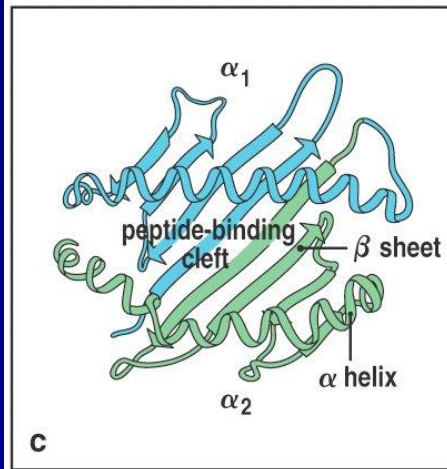
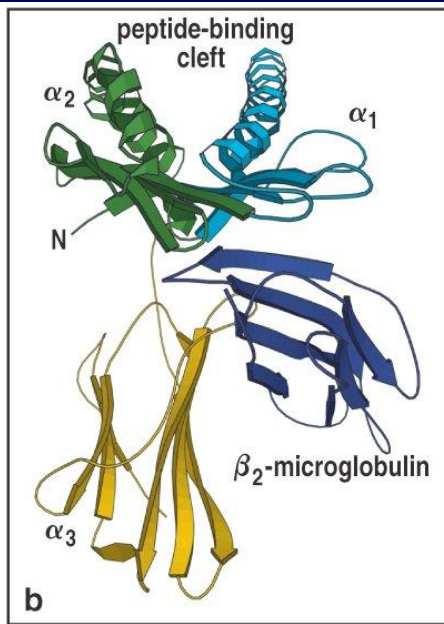
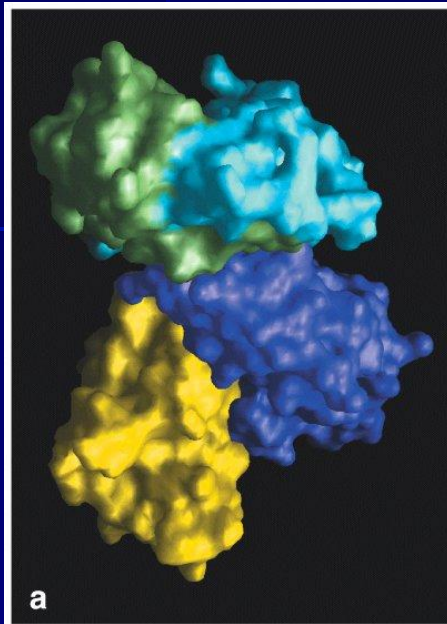
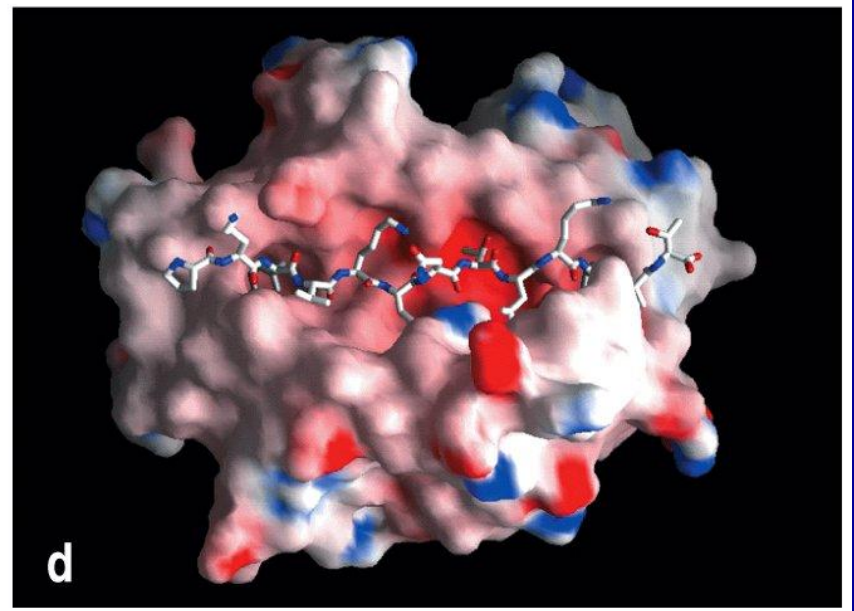
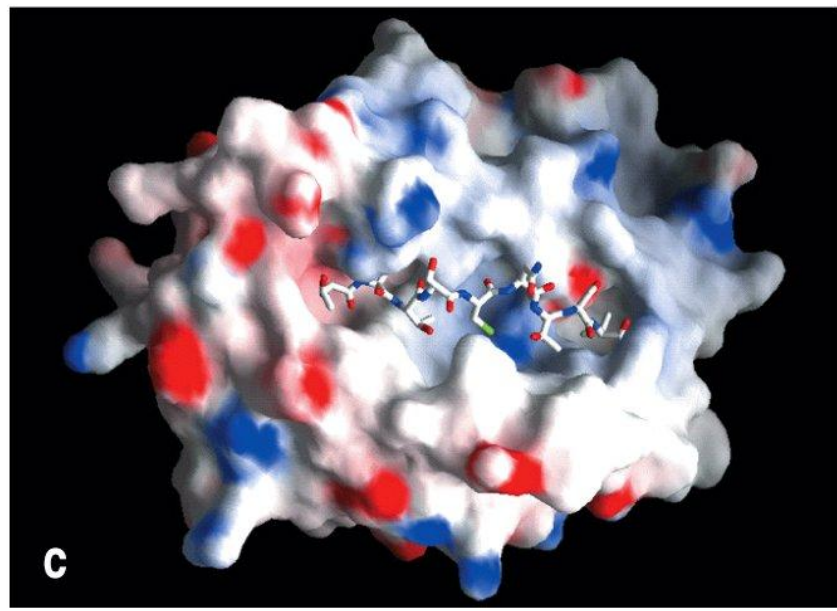
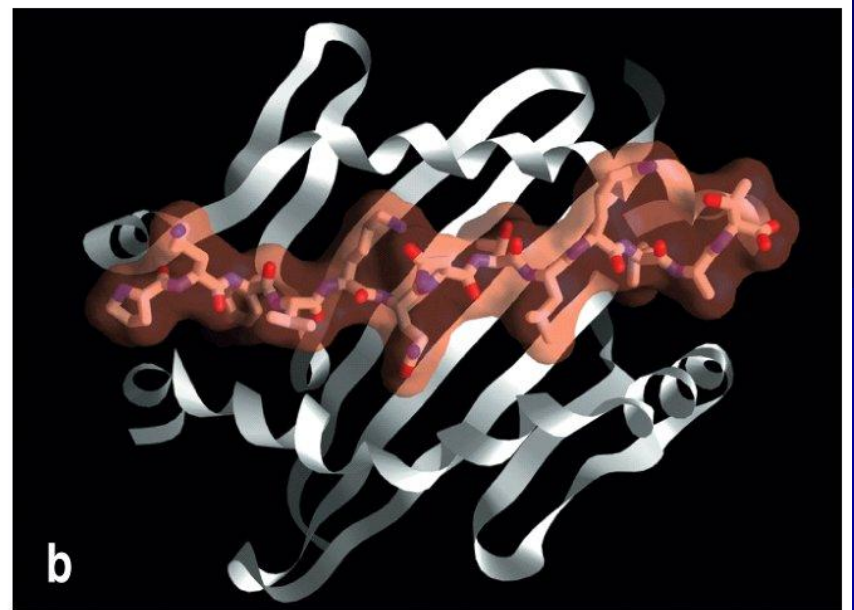
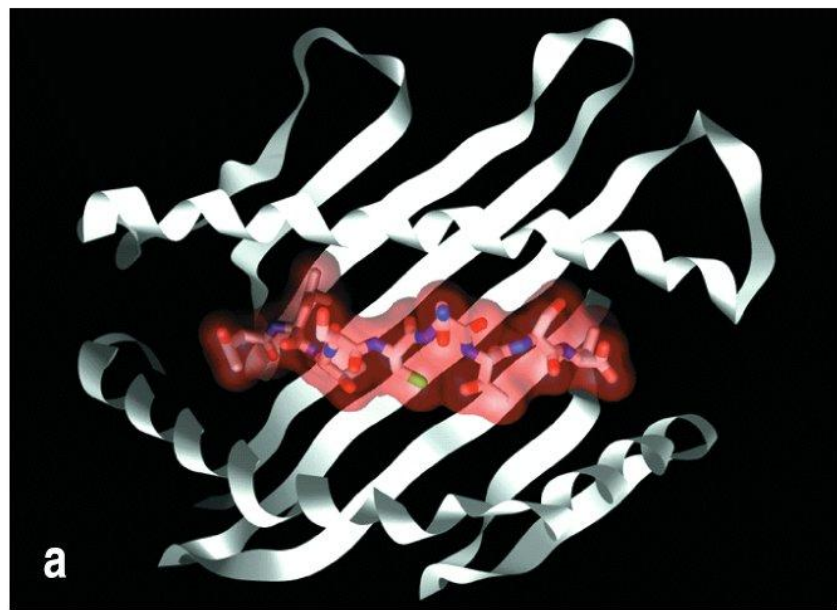


Figure 3-20 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

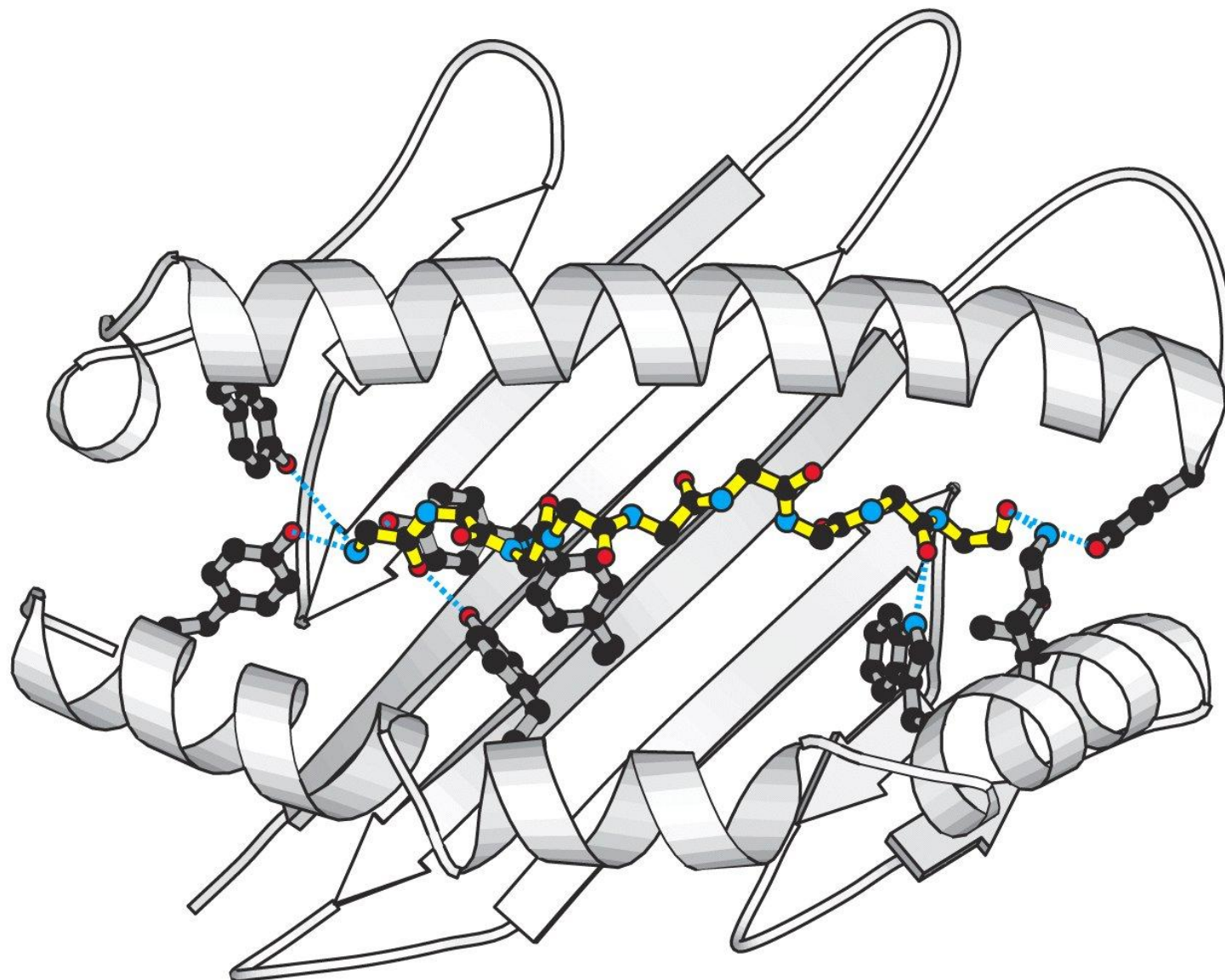
MHC class I

MHC class II



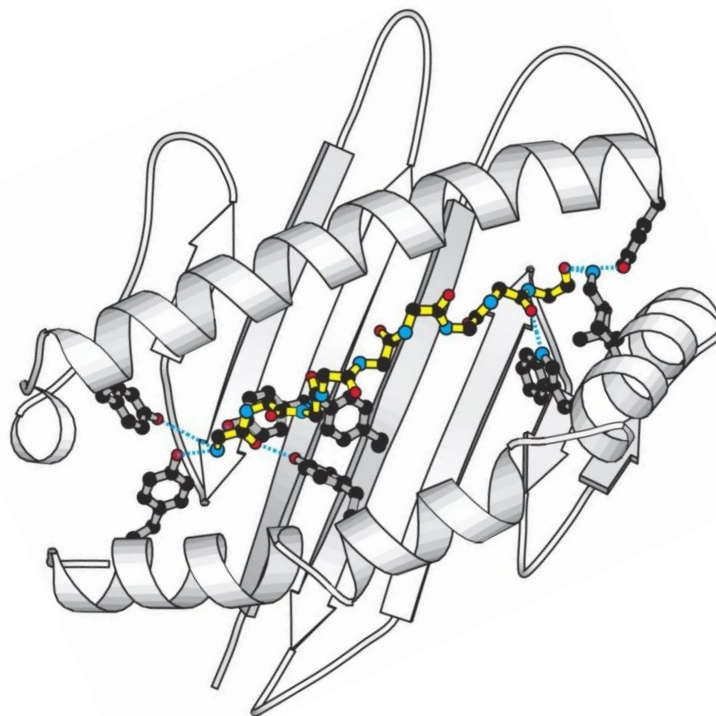


Щель в молекуле МНС-I, связывающая антиген

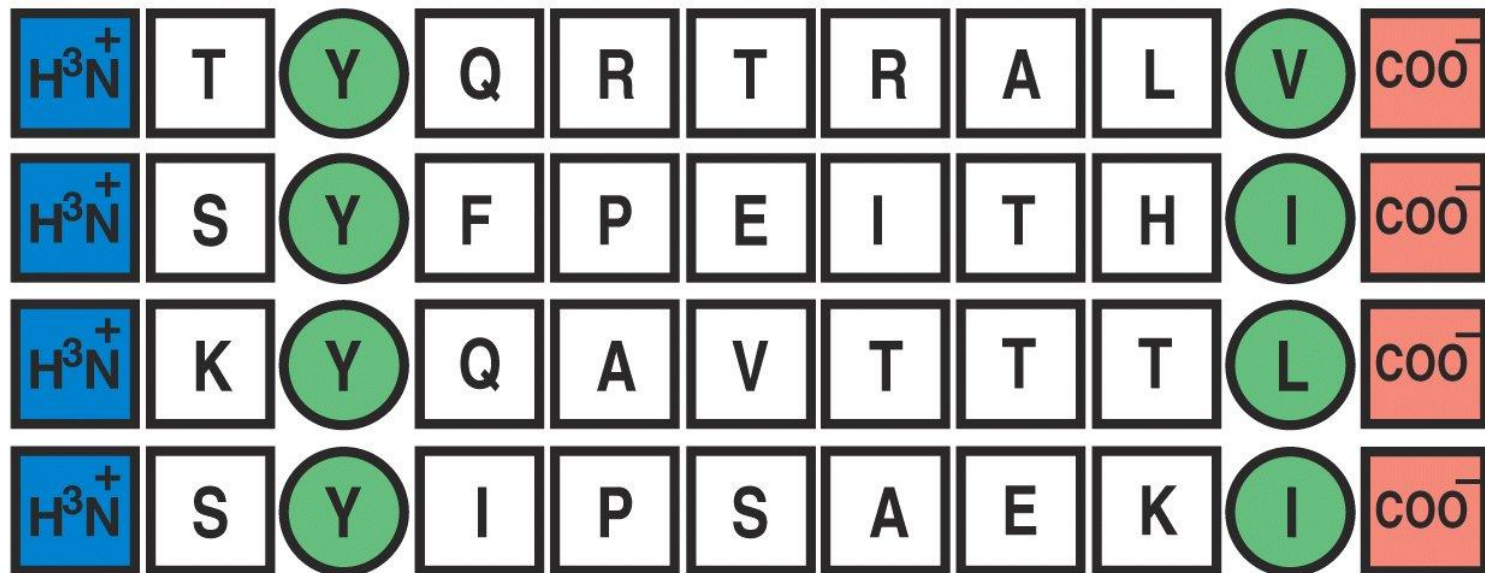
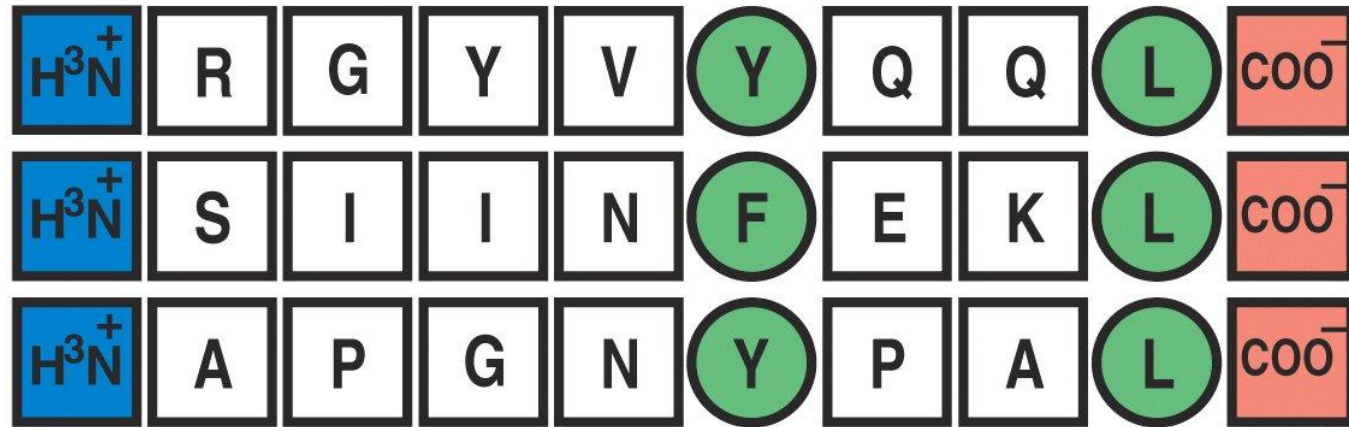


Антигенный (пептид) размером около 10 аа прочно удерживается в щели молекулы МНС за счет гидрофобных взаимодействий

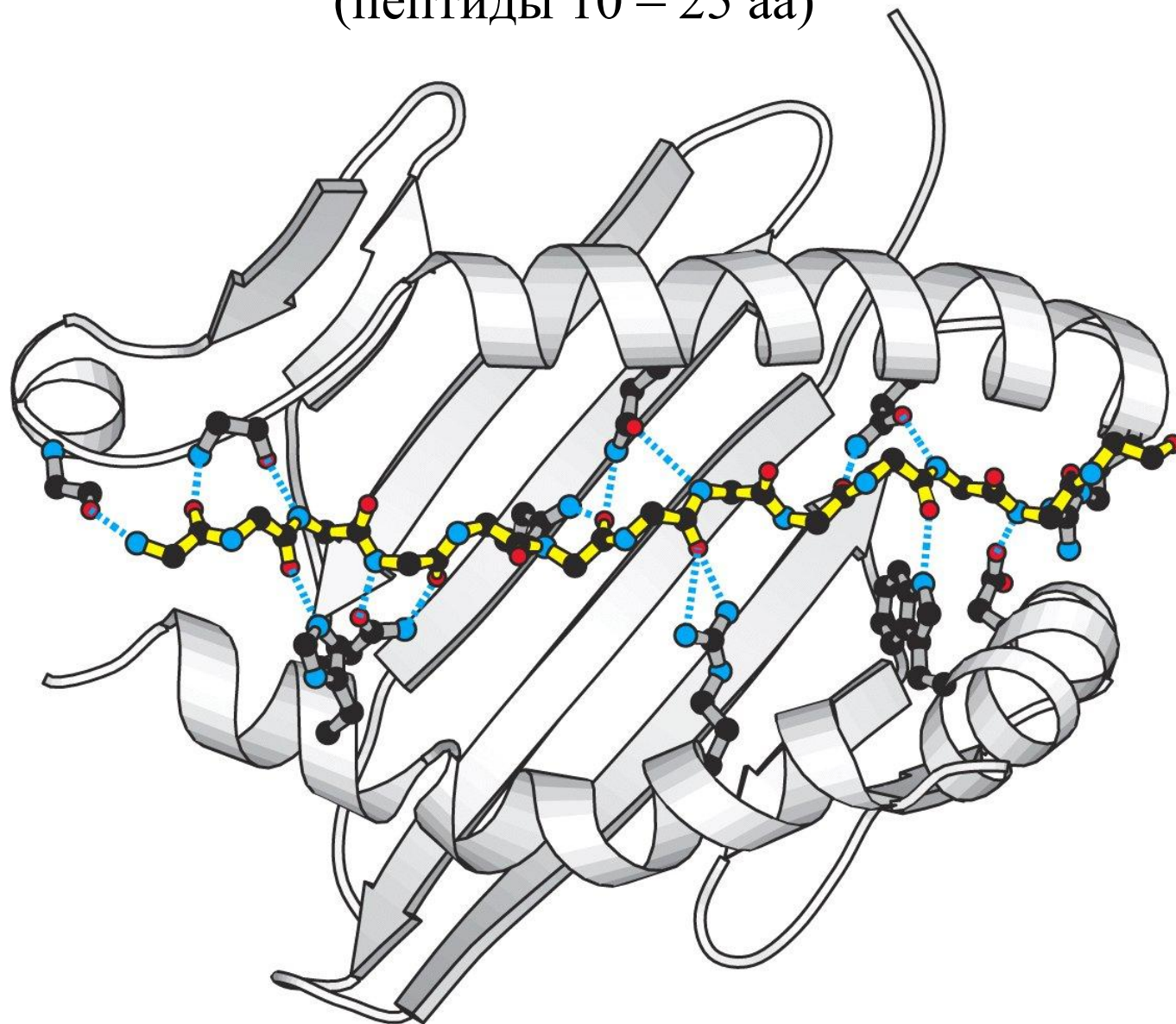
$$K = \frac{[\text{MHC+peptide}]}{[\text{MHC}] \times [\text{peptide}]} \sim 10^6 - 10^7 \text{ M}^{-1}$$



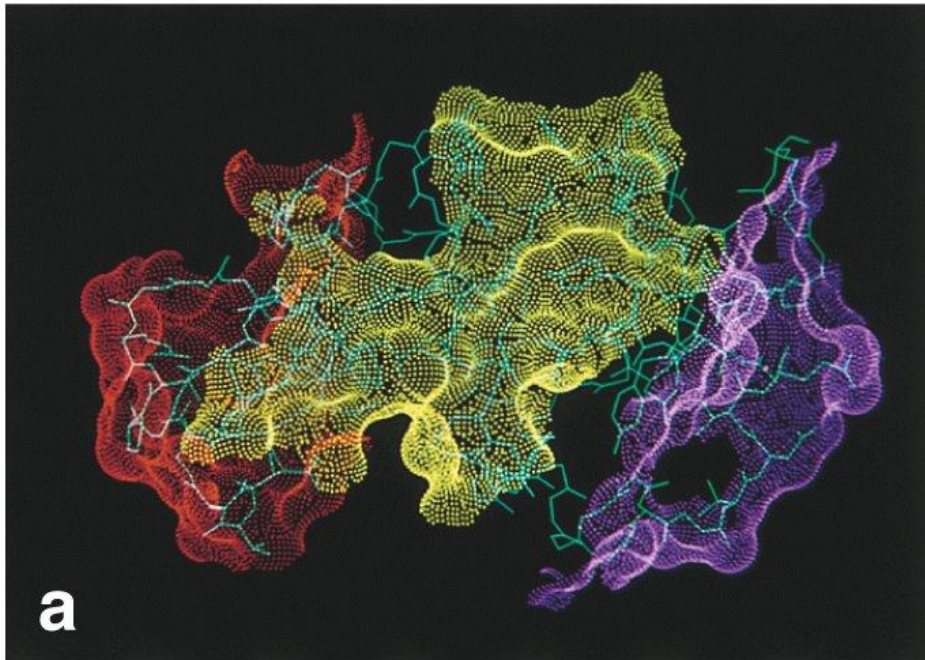
Peptides binding MHC-1



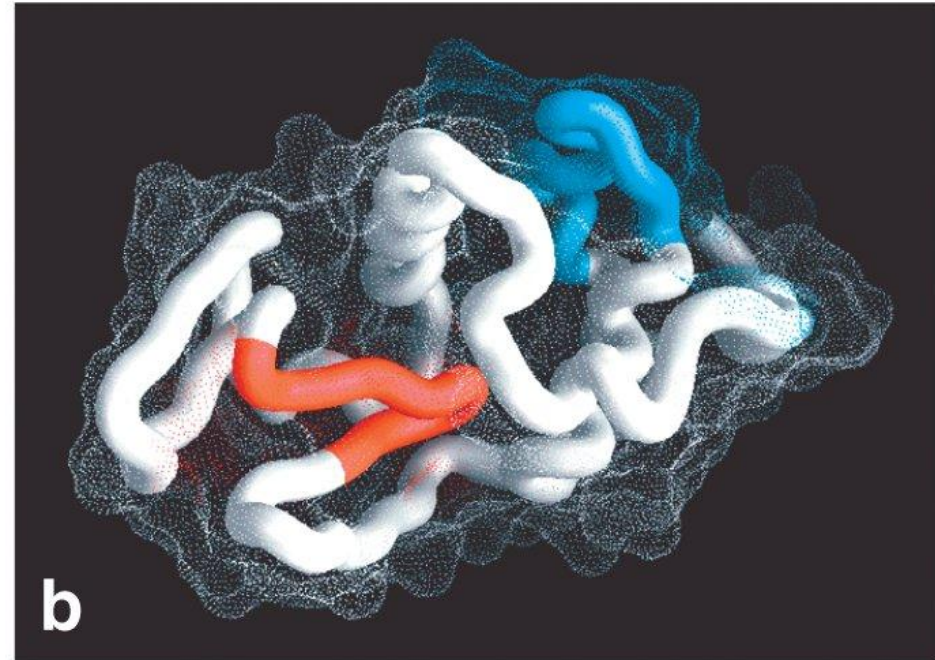
Щель в молекуле МНС-II, связывающая антиген
(пептиды 10 – 25 аа)



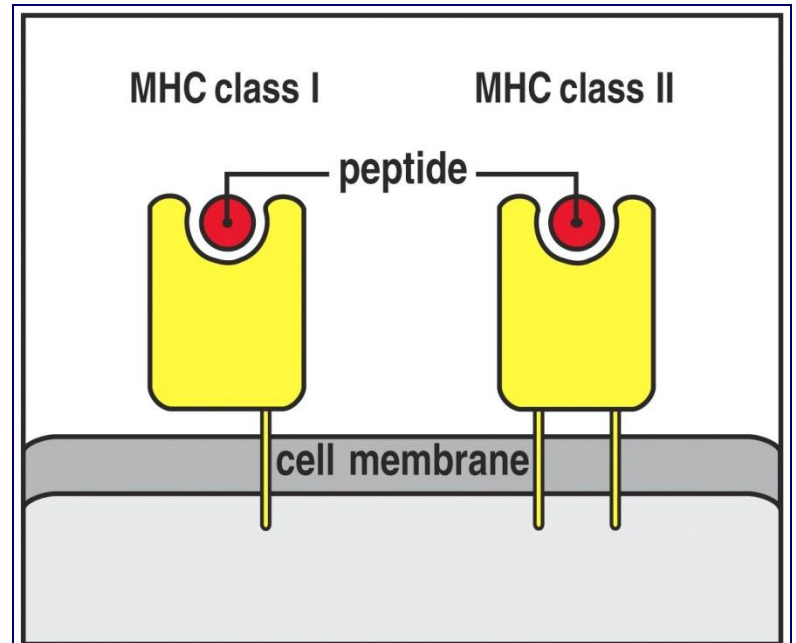
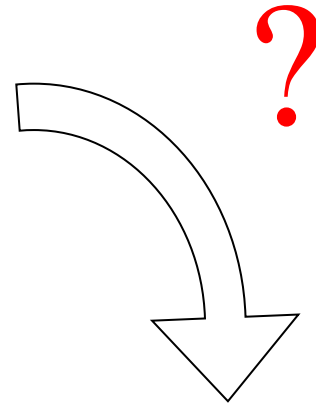
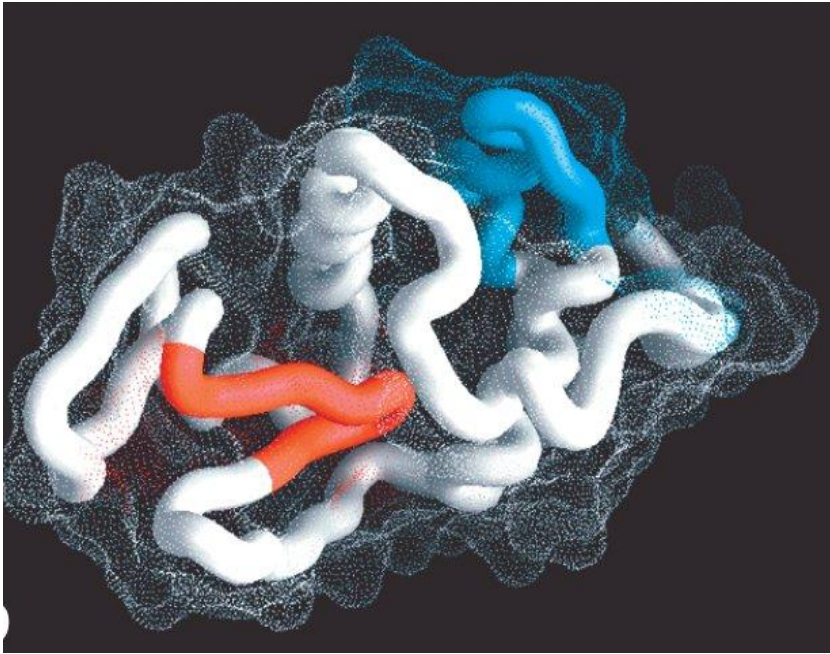
B cell epitopes (3 antibodies)



T cell epitopes

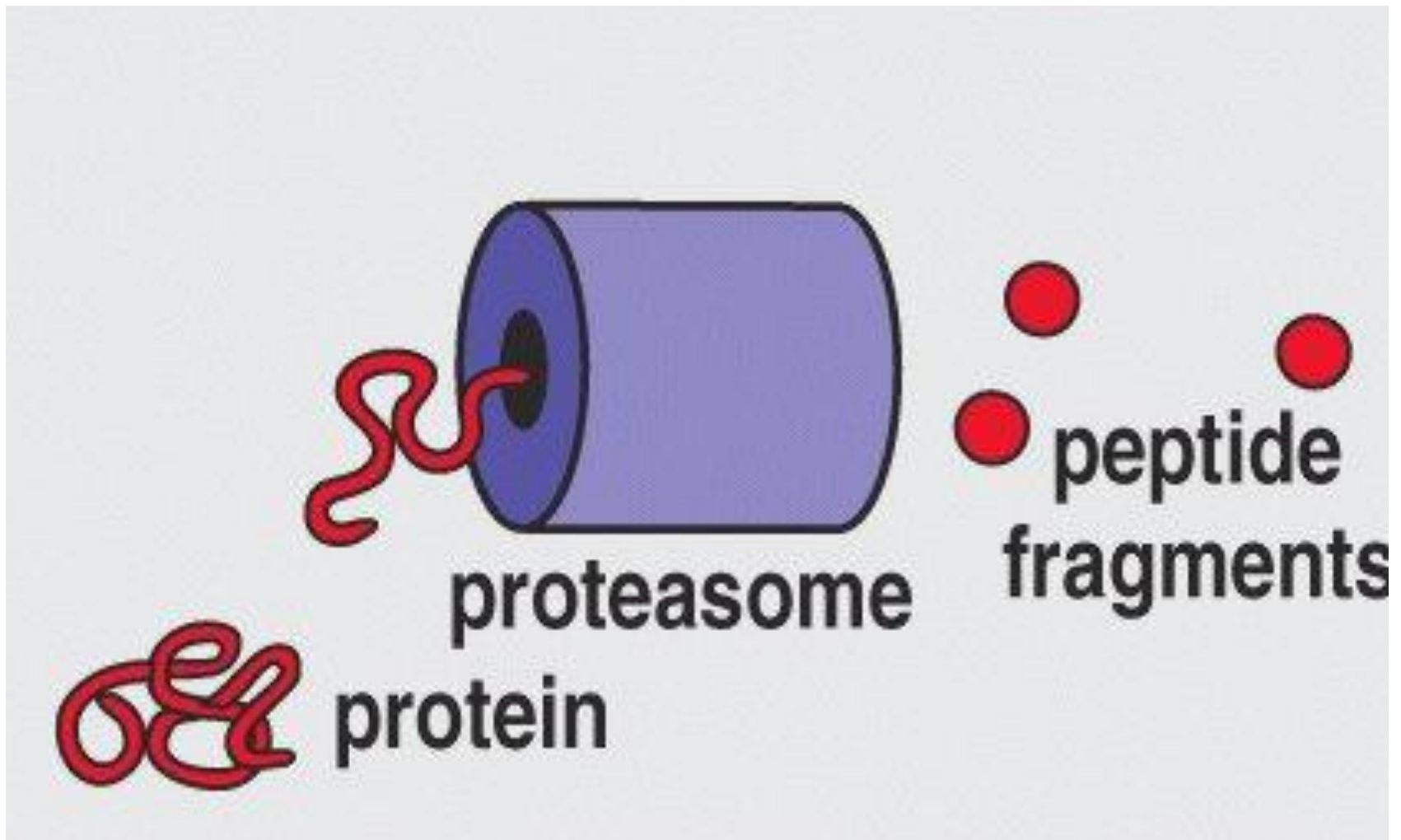


Hen egg-white lysozyme



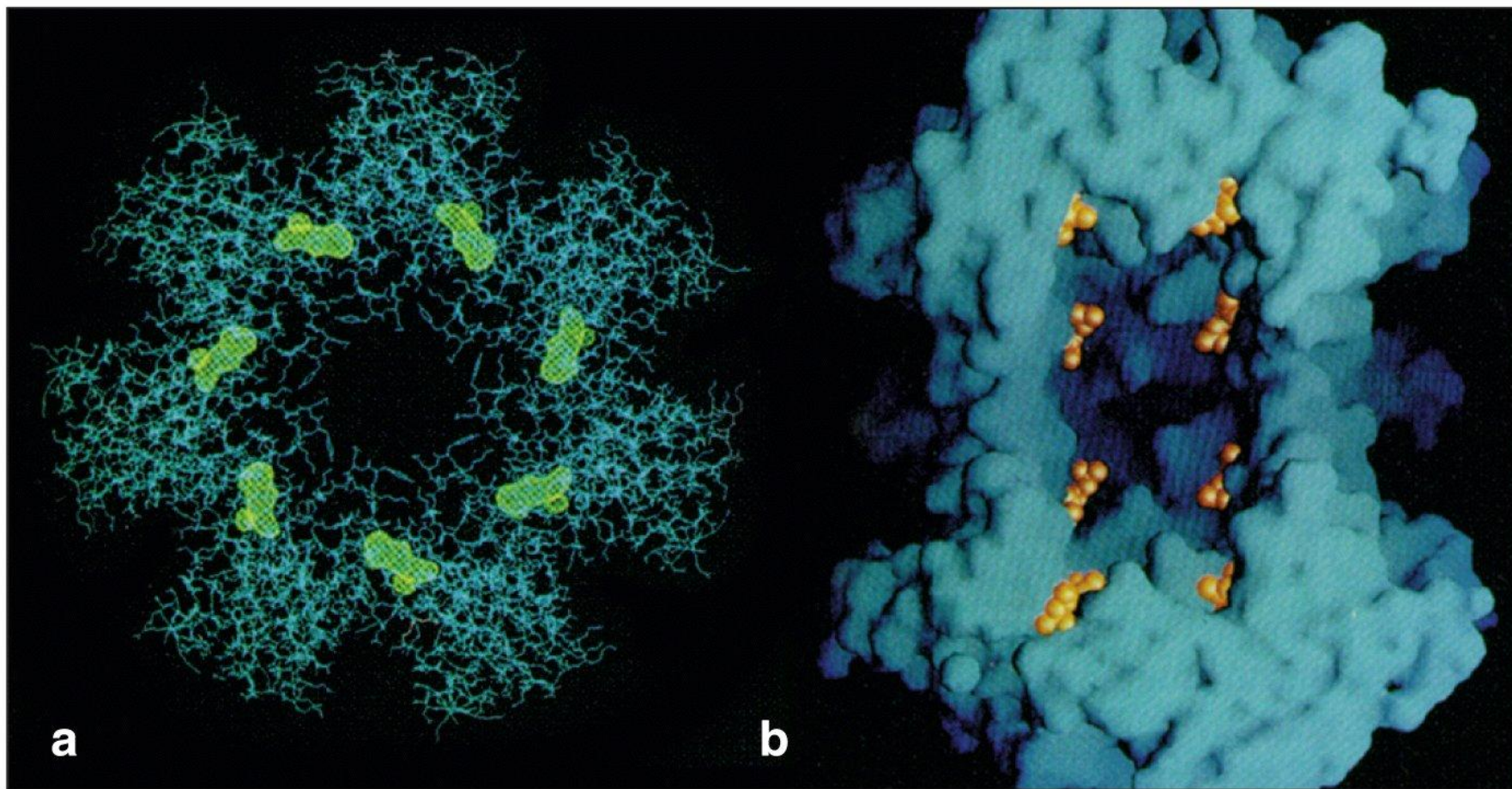
- Откуда берутся фрагменты антигенов для представления с МНС?
- Как фрагменты антигенов оказываются в комплексе с МНС-I или МНС-II ?

Фрагментация белков, синтезирующихся в клетке

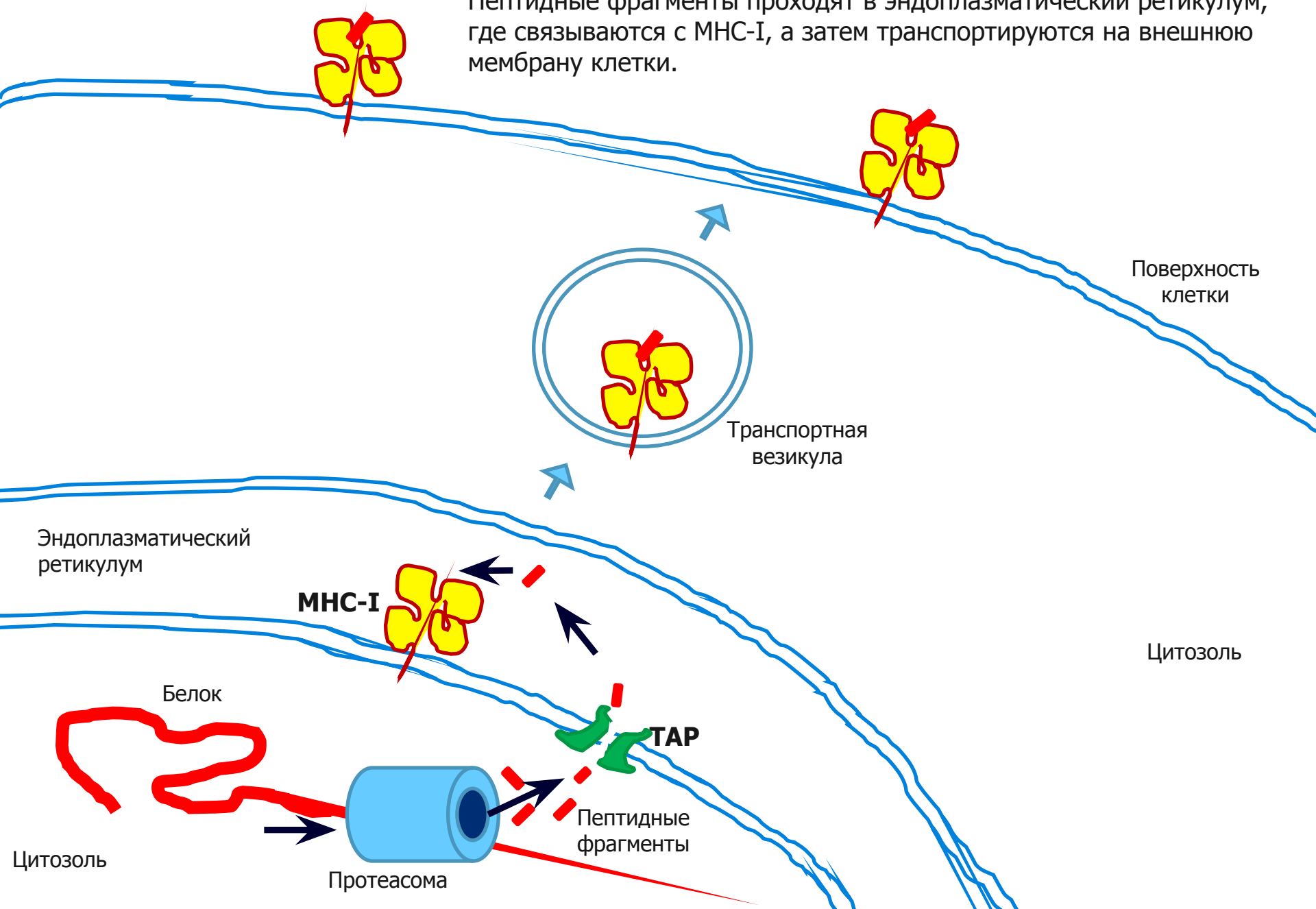


Протеасома

молекулярная машина для фрагментации белков

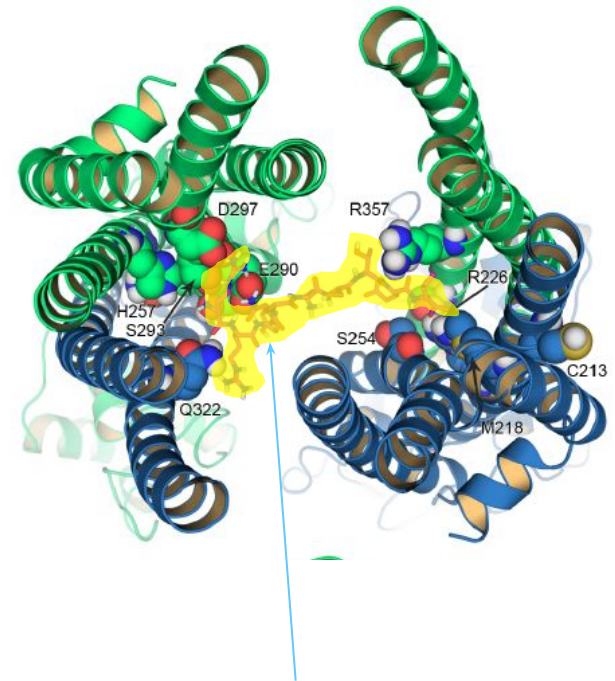
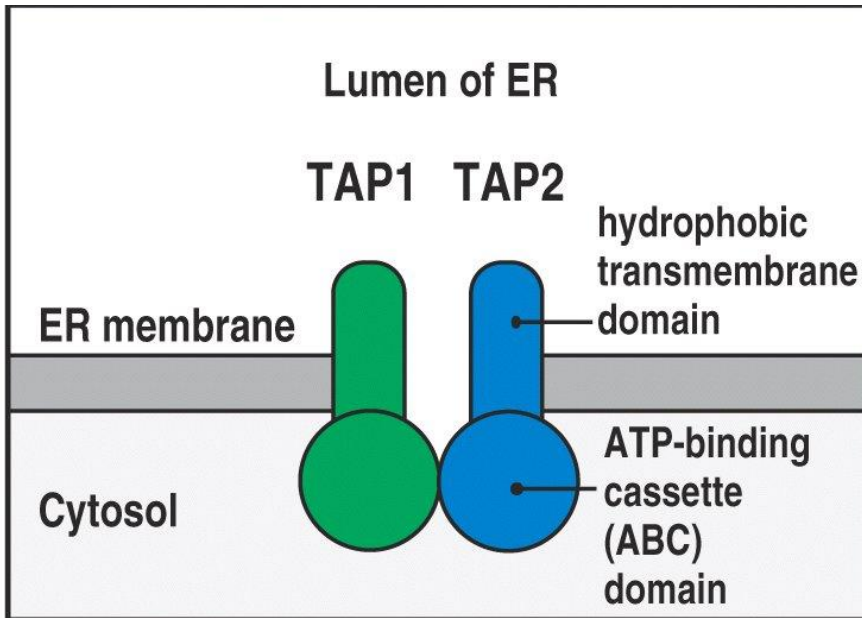


Молекула белка (антиген) нарезается протеасомой на пептиды. Пептидные фрагменты проходят в эндоплазматический ретикулум, где связываются с МНС-I, а затем транспортируются на внешнюю мембрану клетки.



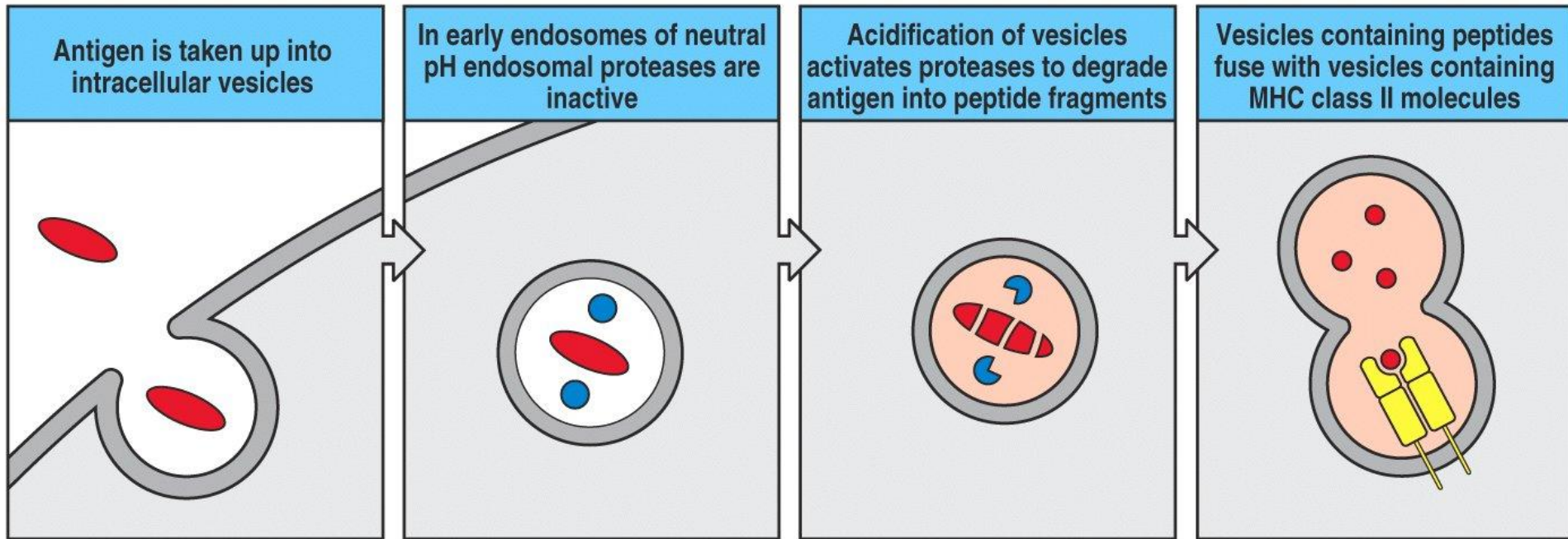
TAP-transporter

переносчик пептидов из цитозоля в
эндоплазматический ретикулум

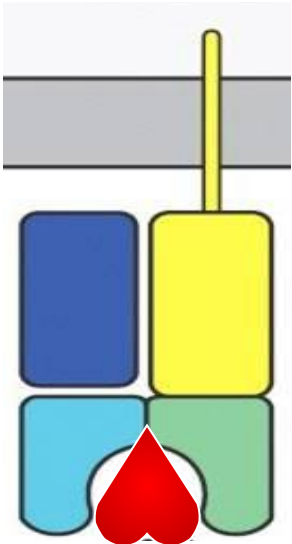


Пептид 9 а.а.

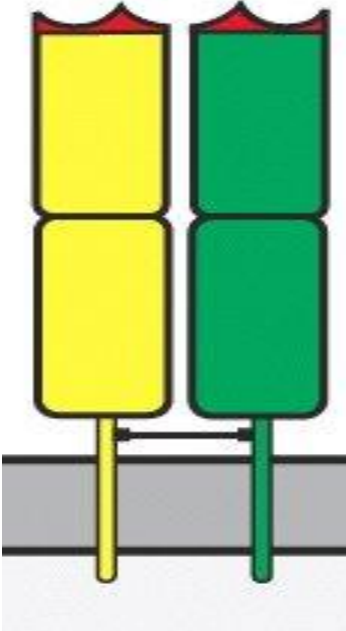
Если белковый антиген не синтезируется клеткой, а проглочен ею из внешней среды, то такой антиген разрушается в кислой эндоллизосоме. Пептидные фрагменты вставляются в МНС-II, после чего такие комплексы выходят на внешнюю мембрану клетки



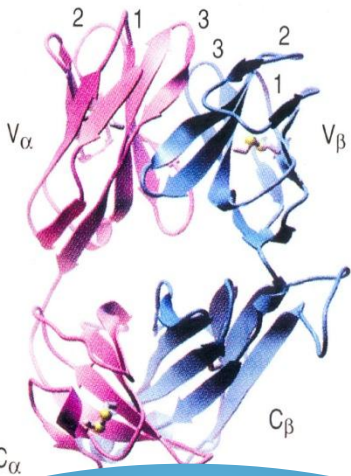
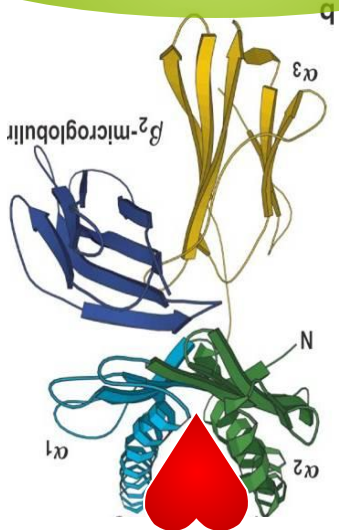
MHC



TCR

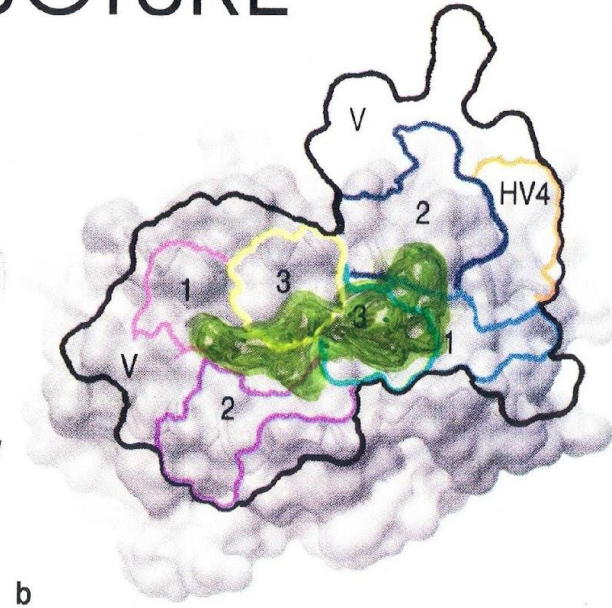
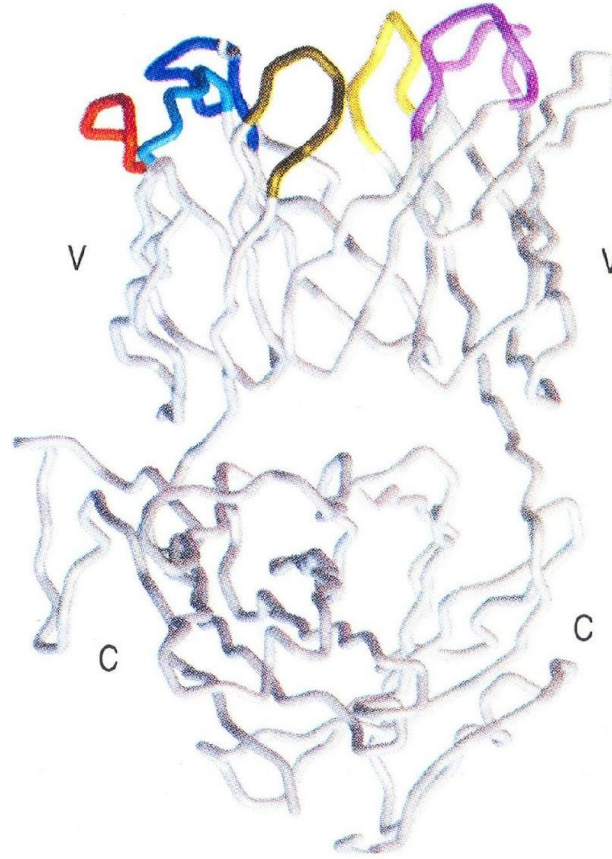
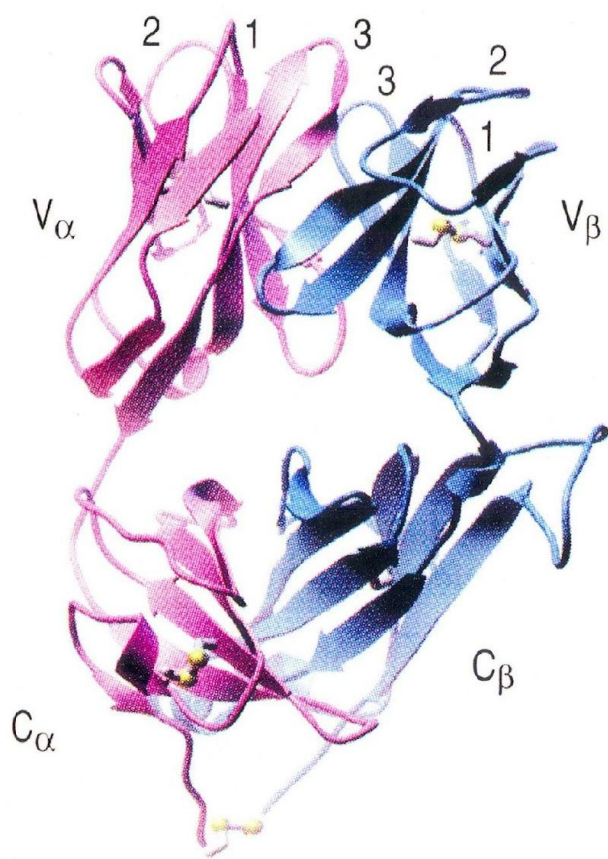


Any cell



T cell

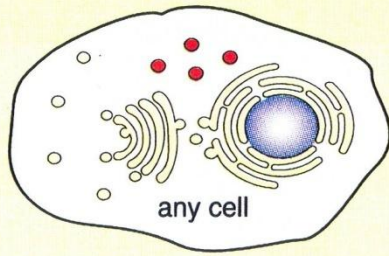
T CELL RECEPTOR (TCR) STRUCTURE



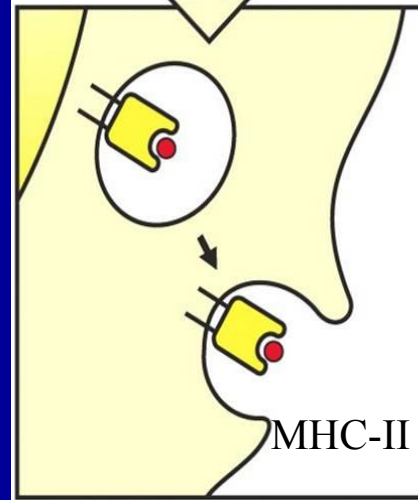
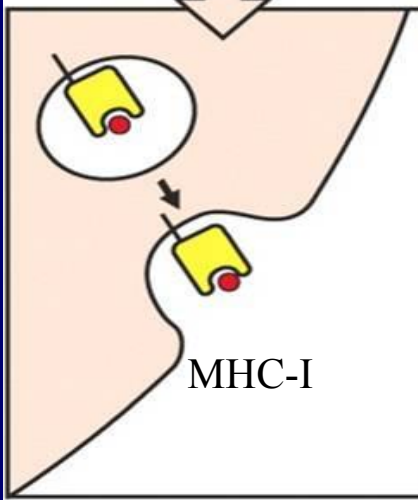
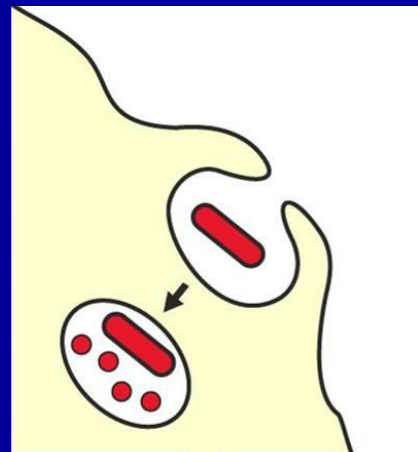
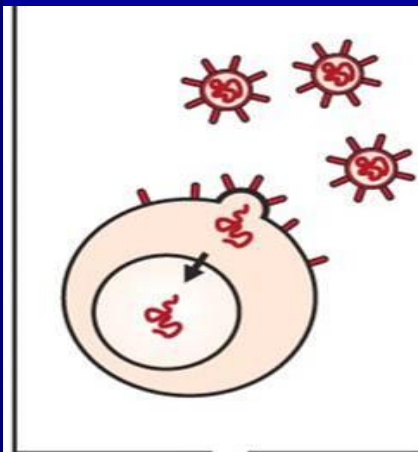
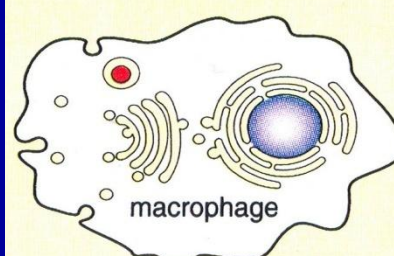
ANTIGEN-RECOGNIZING SURFACE

T CELL MEMBRANE

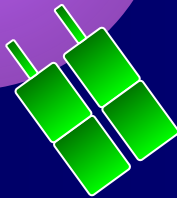
Cytosolic pathogen



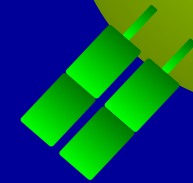
Intravesicular pathogen



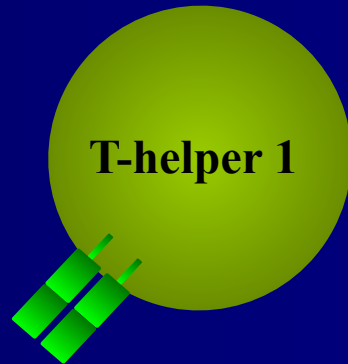
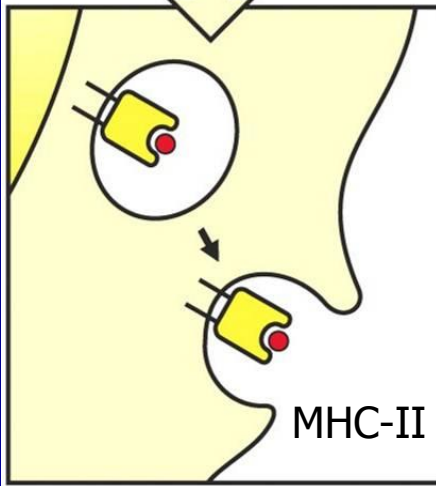
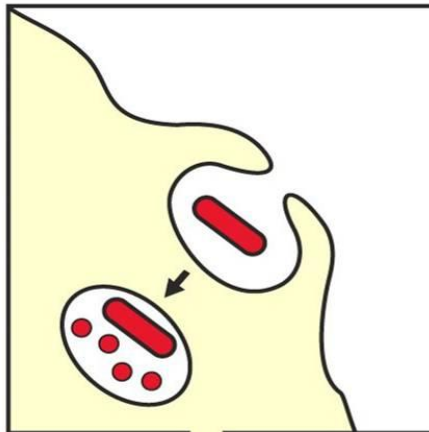
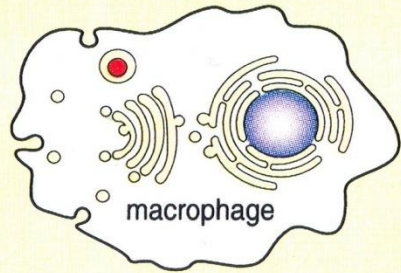
T-killer



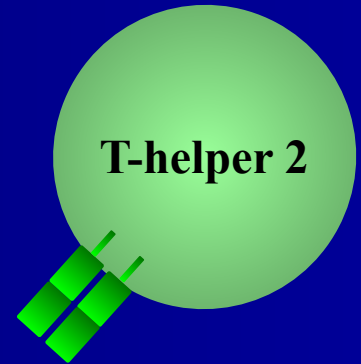
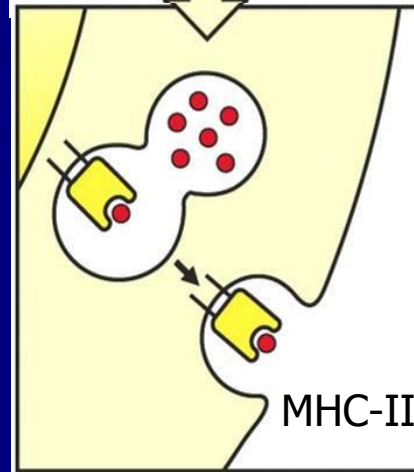
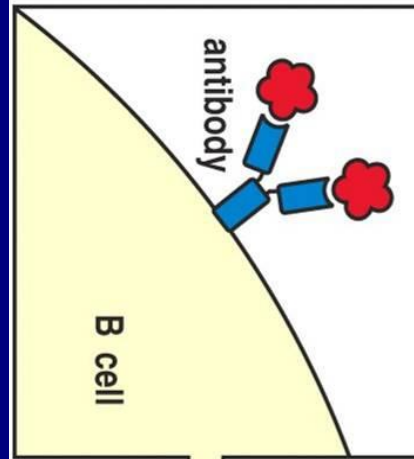
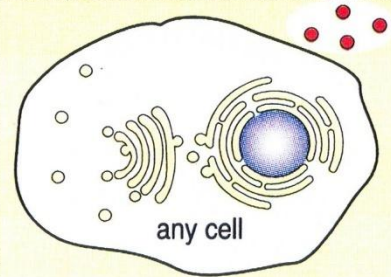
T helper



Intravesicular pathogen



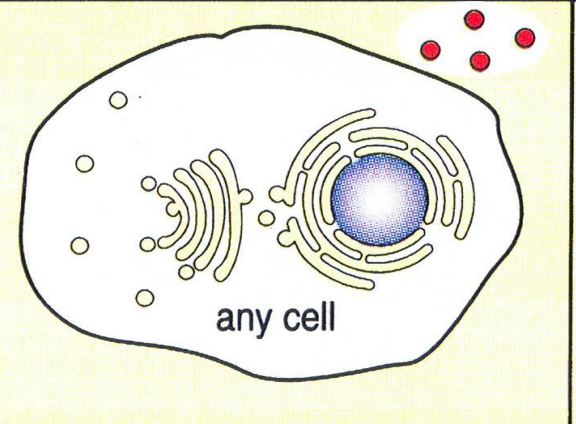
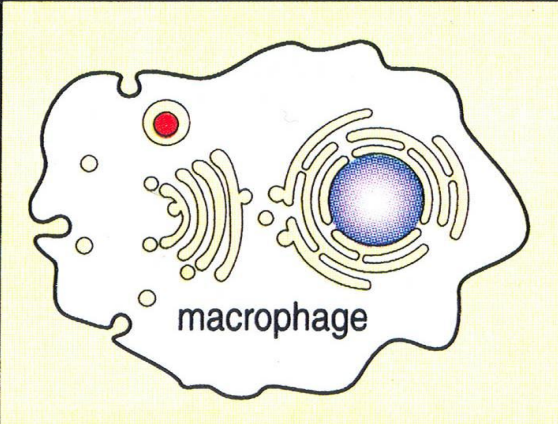
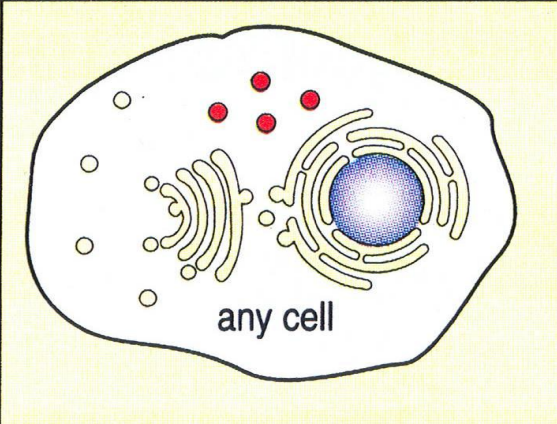
Extracellular toxins



Cytosolic pathogen

Intravesicular pathogen

Extracellular toxins



T killer cell

T helper 1

T helper 2

