

Сравнительный анализ структуры репертуаров Т-клеточных рецепторов регуляторных и хелперных наивных CD4+ Т-лимфоцитов человека

Научный руководитель – Касацкая Софья Алексеевна

Матвейшина Елена Константиновна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: mek.genm@gmail.com

Наивные CD4+ Т-лимфоциты, недавно вышедшие из тимуса, в основном представлены хелперными и регуляторными субпопуляциями. Регуляторные Т-клетки - это субпопуляция Т-лимфоцитов, которая обеспечивает супрессию иммунного ответа и аутоантгенность. Для развития и функционирования регуляторных Т-клеток важную роль играют Т-клеточные рецепторы (TCR), которые состоят из α и β цепей и формируются путем VDJ-рекомбинации в тимусе. Функциональные различия между субпопуляциями Т-клеток зависят и от TCR, и от разнообразных параметров фенотипов клеток, которые меняются при созревании и активации лимфоцита. Для изучения формирования регуляторных Т-лимфоцитов мы проанализировали репертуары TCR субпопуляций наивных Т-клеток, которые обладают только различиями, связанными с созреванием и селекцией в тимусе, но которые еще не подвергались антиген-зависимой активации. В данной работе мы провели сравнительный анализ репертуаров α и β цепей TCR наивных регуляторных и хелперных Т-клеток.

Библиотеки α и β цепей TCR были получены из семи здоровых доноров, шесть из которых являются тремя парами монозиготных близнецов по ранее описанной технологии [1]. Разнообразие α и β цепей TCR в полученных нами данных оказалось меньшим для регуляторных Т-клеток по сравнению с Т-хелперами, что согласуется с литературными данными по репертуарам TCR человека и мыши. Наивные регуляторные Т-клетки не отличаются от Т-хелперов по средней длине гипервариабельных антигенраспознающих участков CDR3, однако для α -цепей наблюдается тенденция к уменьшению количества случайно добавленных нуклеотидов (N-вставки). Длина N-вставки в β -цепи имеет отличающееся от других параметров очень консервативное распределение (рис 1), что указывает на высокую консервативность работы фермента TdT. При сравнении массивов TCR по совпадению аминокислотной последовательности CDR3 и идентичным V- и J-генным сегментам кластеризации образцов по субпопуляциям не происходит. Близки друг к другу оказываются образцы из пар доноров-близнецов. Анализ распределения биофизических характеристик аминокислот показал, что в рамках всего участка CDR3 для регуляторных Т-клеток характерно большее использование гидрофобных аминокислот, чем для Т-хелперов и в случае α цепей, и в случае β цепей. Центральные аминокислоты участка CDR3 β -цепи у регуляторных Т-клеток характеризуются большей гидрофобностью, чем у Т-хелперов, хотя для α -цепи такой тенденции не обнаружено. Кроме того гидрофобность для β -цепей имеет достаточно консервативное бимодальное распределение (рис 2). Гидрофобные взаимодействия вносят значительный вклад в силу взаимодействия аминокислот CDR3 с антигеном. У регуляторных Т-клеток эта сила взаимодействия повышена по сравнению с Т-хелперами как для α -цепей, так и для β -цепей (рис 3).

Источники и литература

1) E.S. Egorov et.al. Quantitative Profiling of Immune Repertoires for Minor Lymphocyte Counts Using Unique Molecular Identifiers // J Immunol. 2015 Jun 15;194(12):6155-63

Иллюстрации

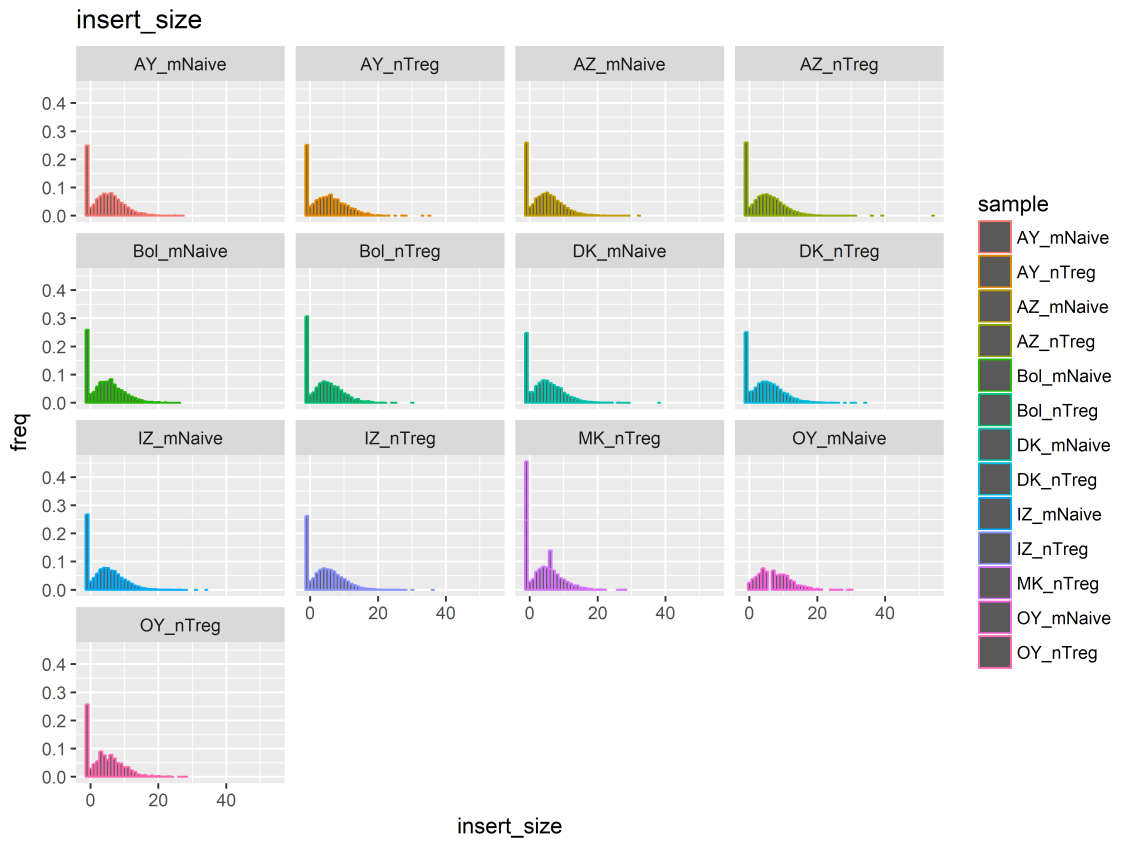


Рис. 1. Распределение длины N-вставки в β цепи TCR

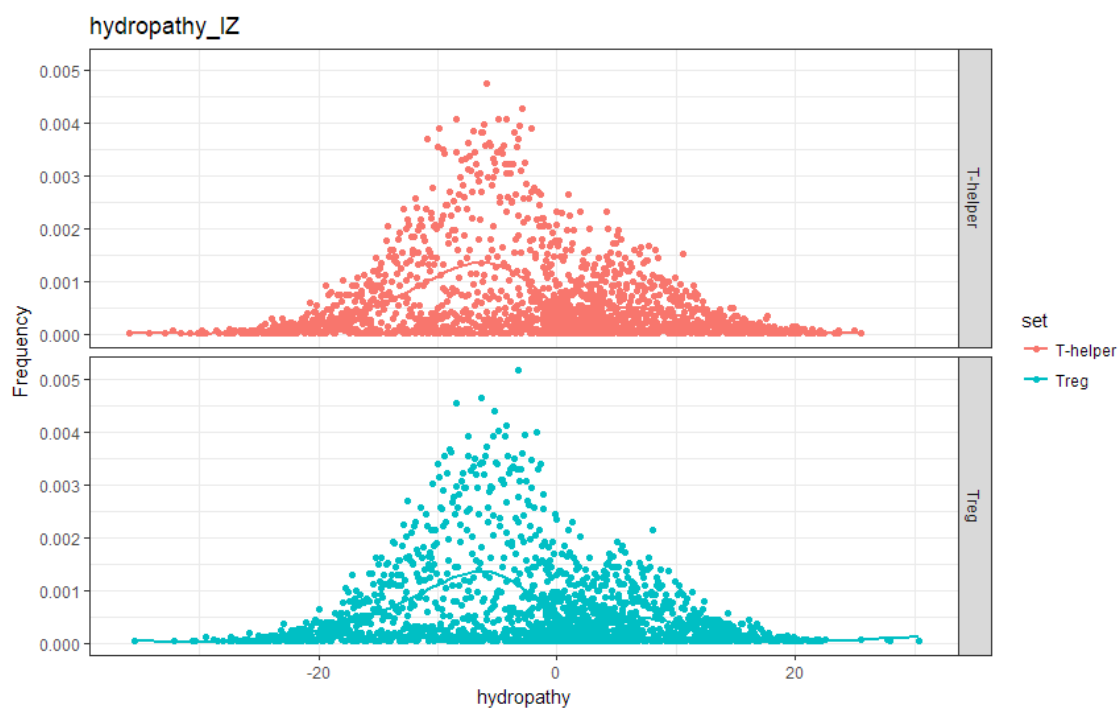


Рис. 2. Распределение гидрофобности аминокислот всего участка CDR3 в β цепи TCR

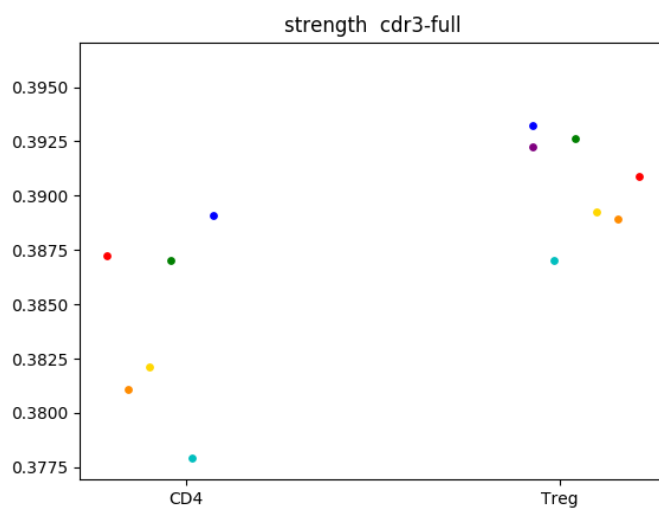


Рис. 3. Сила взаимодействия аминокислот всего участка CDR3 с антигеном в α цепи TCR