

# **Sejtfelszíni markerek és antigén csoportok**

# Markerek

A sejthártya aszimmetrikus:

extracellulárisan oligoszacharidokban gazdag (glikoprotein és glikolipid oldalláncai révén)

Sejteket jelölő anyagok – markerek és a jelfogók – receptorok kémiaailag ebbe a csoportba tartoznak

A markerek genetikailag meghatározottak

## **Gyakorlati jelentősége:**

A sejtek különböző (al)populációi nem mindig különíthetők el morfológiai jegyek alapján (pl. T és B limfociták)

Különböző funkciójú (sejtfelszíni) molekulák expressziós mintázata teszi lehetővé az egyes sejtpopulációk elkülönítését

Az egyes sejtfelszíni molekulák azonosítását a velük specifikusan reagáló monoklonális ellenanyagok kifejlesztése tette lehetővé

## Típusok:

### Fejlődési folyamatok markerei (CAM) sejtadhéziós molekulák:

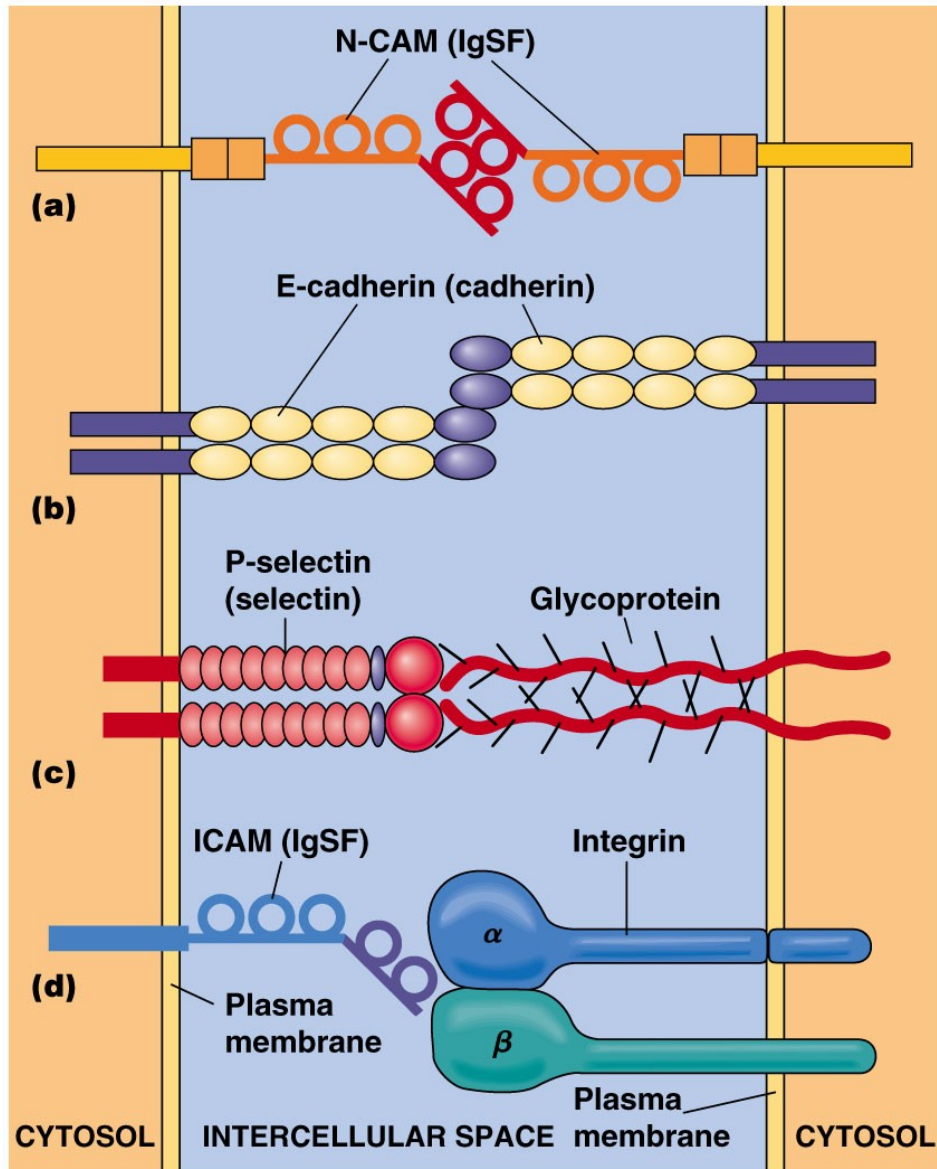
Oligoszacharid oldalláncai a sejtburrokba érnek be, illetve abból lógnak ki.

Nem fajspecifikusak.

Ősi gén (általános gén) határozza meg

→ szerv és szövetspecifitásért felelősek

segítségével ismerik fel a sejtek egymást és alakítanak ki kapcsolatokat



© 2012 Pearson Education, Inc.

<http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL2060/BIOL2060-17/CB17.html>

## **CD fehérjék (csoportdetermináns fehérjék):**

Szerepük van az immunfolyamatokban, sejtkapcsolatban, szöveti differenciálódásban

Sejtvonal markerek (lineage markers):

ezek a molekulák kizárólag egyes sejtípusokon jelennek meg.

CD 2,3,5,7 az összes T sejt felszínén

CD 4 az összes T H sejt felszínén

CD 8 az összes Ts és Tk sejt felszínén található.

## **Érésí markerek**

ezek a molekulák egyes sejtípusoknak csak bizonyos érettségi állapotára jellemzőek. (pl. CD10 (CALLA) megjelenik éretlen B-sejteken és bizonyos B-sejtes leukémiákon)

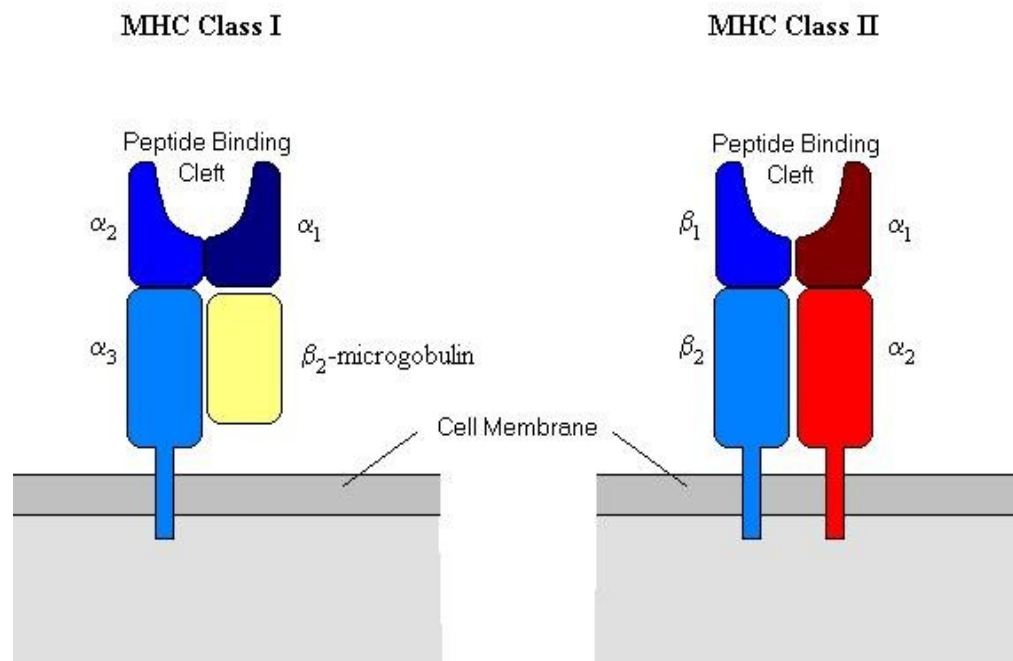
## **Aktivációs markerek:**

nyugvó sejteken nem vagy alacsony szinten, aktivált sejteken magas szinten expresszálódó molekulák. (pl. CD25, CD80, CD86)

## **Faji markerek**

# Egyedi markerek

Az MHC (Major Histocompatibility Complex) rendszer specifikus génjei határozzák meg → saját és idegen elkülönítése





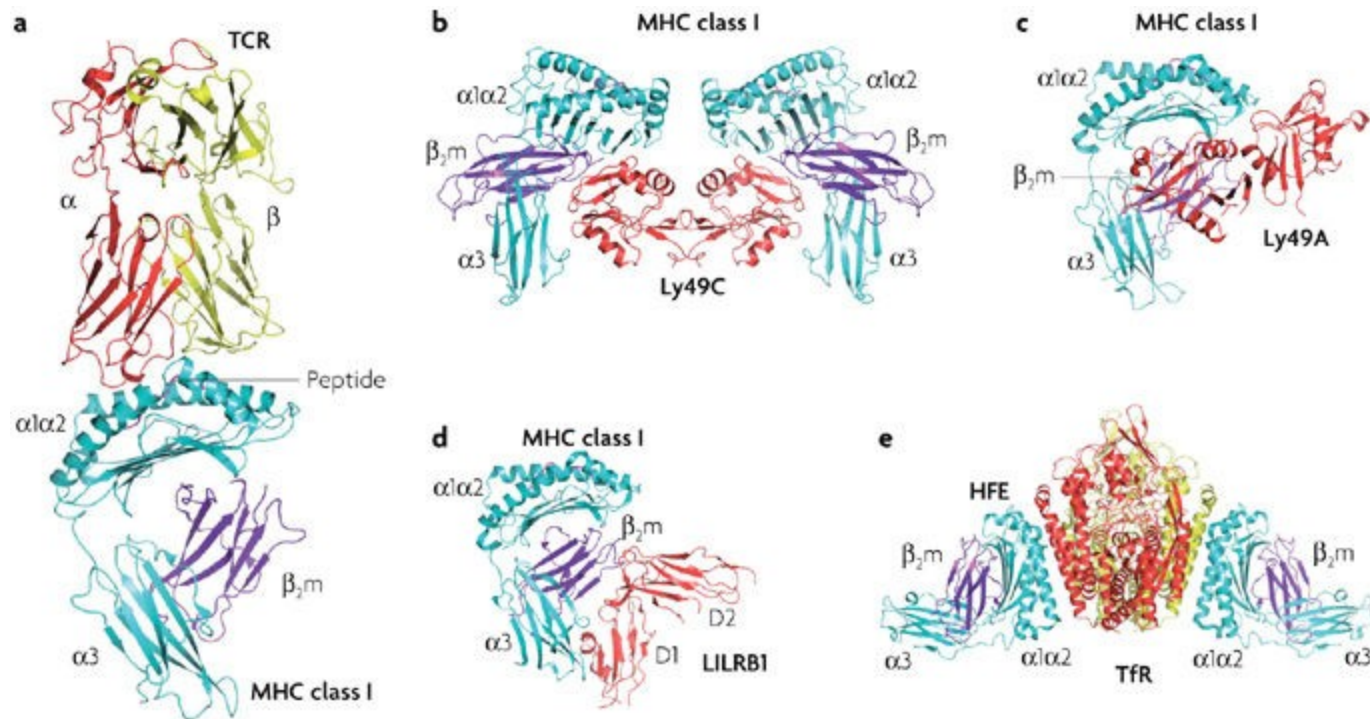
## MHC-I.

3 globuláris doménből ( $\alpha$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ) + az  $\alpha_3$ -hoz kapcsolódó  $\beta_2$  mikroglobulinból állnak (C terminális véggel végződnek a citoplazmában)

Az egyed majdnem minden sejtmagot tartalmazó sejtjének felszínén megtalálhatók.

Szerepük: az ún. belső antigénekkal (pl. vírus fehérjékkel, daganatsejtek fehérjéivel) kapcsolódva azokat a sejt felszínére juttassák, s a  $T_{k(c)}$ - sejteket aktiválják.

Az éretlen  $T_c$  sejtek felszínén lévő ún. T sejt receptor ismeri fel.



Nature Reviews | Immunology

Nature Reviews Immunology 8, 269-278 (2008)

A humán MHC-I-fehérjék  $\alpha$ -láncát a genetikailag polimorf HLA-A-, -B- és -C-gének kódolják, és ez a lánc a  $\beta$ -2-mikroglobulin ( $\beta 2 m$ ) fehérjével társulva fejeződik ki a sejtek felszínén. Négy exont tartalmaz, de a kódoló régió jelentős része a második exonban van.

## MHC-II.

A humán MHC-II-fehérjék  $\alpha$ - és  $\beta$ -láncát a HLA-DR-, -DQ- és -DP-gének kódolják.

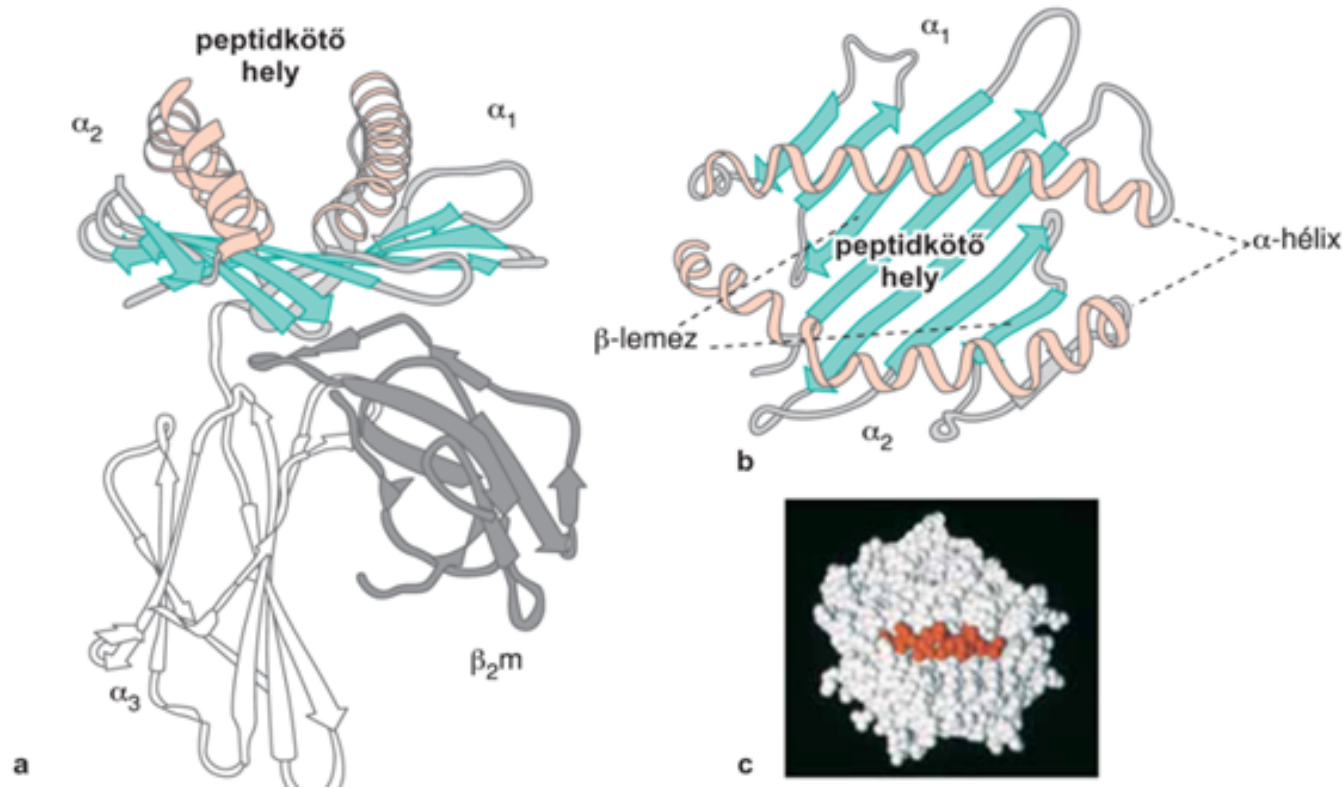
A sejtfelszínen megjelenő fehérjék általában az ugyanabban a régióban kódolt  $\alpha$ - és  $\beta$ -láncok által alkotott dimer formájában jelennek meg.

Előfordulás: T, B limfociták, makrofágok felszínén.

Szerepük: az ún. külső antigének pl. fagocitált baktérium specifikus fehérjéinek sejtfelszíni prezentálása, és a T H sejtek segítségével az immunrendszer aktiválása.

Az éretlen T H sejtek receptorai az antigént bemutató makrofágok felszínén levő MHC-II receptorokhoz kötődött felszabdalt antigént ismerik fel.

# MHC-I-membránfehérje térszerkezete .

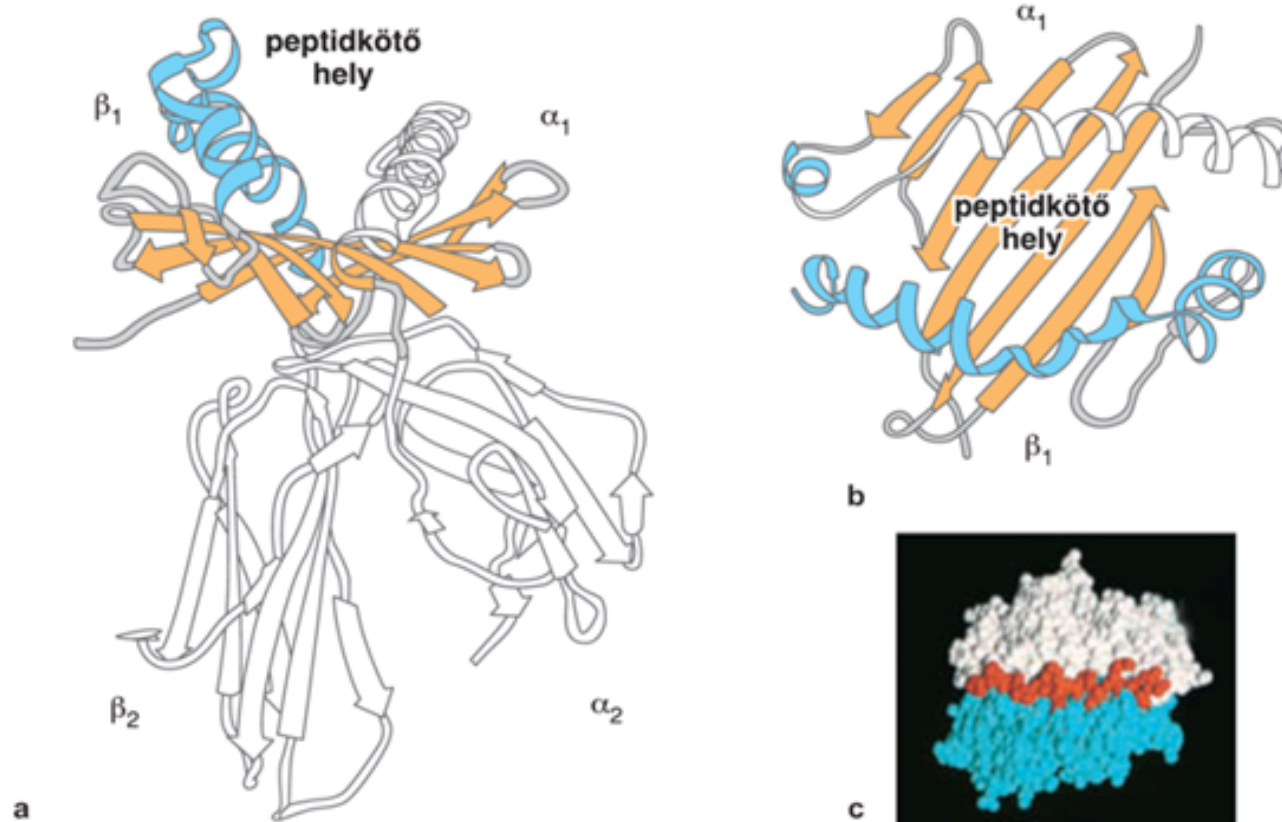


(a) MHC-I-molekula röntgenkristallográfiás módszerrel meghatározott térszerkezete, kiemelés: peptidkötő zseb oldal- (a) és felülnézetben (b).

(c) peptidkötő helybe illeszkedő oligopeptid (sötét) elhelyezkedése: a kapcsolat eredményeként a peptidoldalláncok nagy része mintegy belesüllyed a kötőhelybe, néhány oldallánc hozzáférhető csak a TCR számára.

(C. A. Janeway és P. Travers: System in Health and Disease, Current Biology Ltd., 1996. felhasználásával).

## MHC-II-membránfehérje térszerkezete .



(a) MHC-II-molekula röntgenkristallográfiás módszerrel meghatározott térszerkezete, kiemelés: a peptidkötő zseb oldal- (a) és felülnézeti (b) szerkezete. (c) a peptidkötő

helybe illeszkedő oligopeptid (sötét) elhelyezkedése: a peptid C- és N-terminális vége hosszabb, mint a kötőhely, és a peptid-oldalláncok nagyobb felülete kerül a felszínre és válik hozzá-férhetővé a TCR számára, mint az MHC-I-molekula esetében.

(C. A. Janeway és P. Travers: System in Health and Disease, Current Biology Ltd., 1996. felhasználásával).

## Az MHC-molekulák biológiai funkciói

- intracelluláris peptidkötő receptorként és sejtfelszíni antigénprezentáló molekulaként működnek,
- a tímuszban a fejlődő T-limfociták számára bemutatják az „immunológiai saját” környezetet és elősegítik a T-sejtek fejlődését és az adott egyedre szabott szelekcióját,
- a perifériás szövetekben az érett T-limfociták számára folyamatosan bemutatják a tolerálható saját és az idegen vagy veszélyes fehérjékből származó degradációs termékeket,

- az NK- és T-sejtek egyes gátló receptoraihoz kötődve szabályozzák azok működését,
- a hivatásos APC-k felszínén elindítják az antigén-specifikus immunválaszt
- szövetátültetés során fő szövetösszeférhetőségi (hisztokompatibilitási) antigénként viselkednek, és intenzív T-sejtválaszt provokálnak

# Vörösvértest (vvt)

## TER-119

Glycophorin A-hoz kapcsolódó protein, proeritroblaszt állapotban jelenik meg, eritrocita specifikus.

## CD24






Adhéziós vagy kostimulációs marker, sejttípusok differenciációjában és aktivációban vesz részt. GPI kapcsolt szialoglikoprotein, limfocitákon, epiteliális sejteken, granulocitákon, thymocitákon és dendritikus sejteken is. CD24 keresztkötése  $Ca^{2+}$  beáramlást eredményez érett B sejteken.

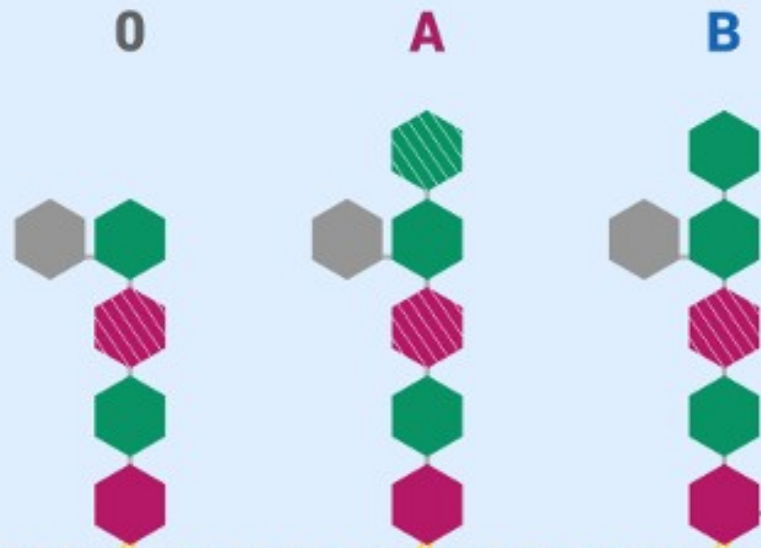
## CD235a

A dendritikus sejteken is kifejeződik. Vércsoport felelős antigén, a glicoforin A családba tartozik. Vvt-en és prekurzorain fejeződik ki. Hemolízist és hemagglutinációt gátolja. Influenza, hepatitis A, malária ezen keresztül kötődik a vvt-hez.





-  glucose
-  N-acetylglucosamine
-  galactose
-  N-acetylgalactosamine
-  fucose



carbohydrate chains

lipid bilayer

inside of red blood cell

© ChemistryViews

## **NK sejt**

### **Kir (CD158):**

**NK és T sejtekre jellemző, nagy száma gyulladásra, autoimmun betegségekre hajlamosít.**

### **CD122:**

**NK sejtekre jellemző transzmembrán glikoprotein, mennyisége megnő az NK sejtek aktiválásakor.**

### **CD16/32**

**Alacsony affinitású IgG Fc receptor. B sejteken, makrofágokon, NK sejteken, granulocitákon, hízósejteken és dendritikus sejteken fejeződik ki. Antigén antitest komplexhez kötődve az adaptív immunválasz kialakításában játszik szerepet.**

### **CD56 (NCAM)**

**Transzmembrán glikoprotein, Ig superfamília tagja. NK és NK-T sejteken kívül agyban (cerebellum and cortex) és a neuromusculáris junctio-ban, tumorokban, myelomákban.**

## **Antigének**

Antigén minden olyan anyag, amely immunválaszt vált ki.

Bizonyos markerek antigén sajátossággal rendelkeznek.

Allo(izo)antigének – a fajon belüli genetikai különbségek

kimutatására szolgálnak → lsd. vércsoport antigének

Heteroantigének – fajok közötti genetikai különbség

kimutatására szolgálnak

Hisztokompatibilitási antigének (transzplantációs,

szöveti összeférhetőségi antigének): MHC komplex

Antigénspecifitásért nem az egész sejt, hanem annak csak egy felületi része felelős.

Ezek az antigéndetermináns csoportok.

Vannak olyan makromolekulák, amelyek önmagukban nem immunogének (pl. penicillin), de makromolekulához kötődve immunogénné válnak, s allergiás tüneteket alakítanak ki =  
haptének

Legfontosabbak az immunrendszer felismerő fehérjéi, az antigénfelismerő receptorok.

*Háromféle domén alkotja:*

- Extracelluláris (EC),
- Transzmembrán (TM): 20-25 hidrofób aminosavat tartalmaz, és  $\alpha$ -helikális szerkezetű.
- Intracelluláris (IC) domén: ha N-terminális vége a sejten kívül található, az I-es, ha intracellulárisan, a II-es típusú TM-receptorok közé sorolhatók.

Rendkívül változékony a szerkezetük.

I. B - sejt receptorok = immunglobulinok, az intakt antigének konformációs determinánsaival képesek reagálni.

II. T - sejt receptorok: antigénfelismerő egysége az antigén peptid és az antigén prezentáló sejt (APC) MHC molekula együttesének felismerésére.

Az immunsejtek felszíni jelfogóinak egyik fontos jellemzője, hogy a ligandum megkötése azonnal jelátviteli folyamatokat indít be, és a receptor–ligandum komplex gyorsan internalizálódik.

## ***Immunglobulinok:***

Jellegzetes doménstruktúrájú molekula család.

Antigént és effektort két különböző rész ismeri fel.

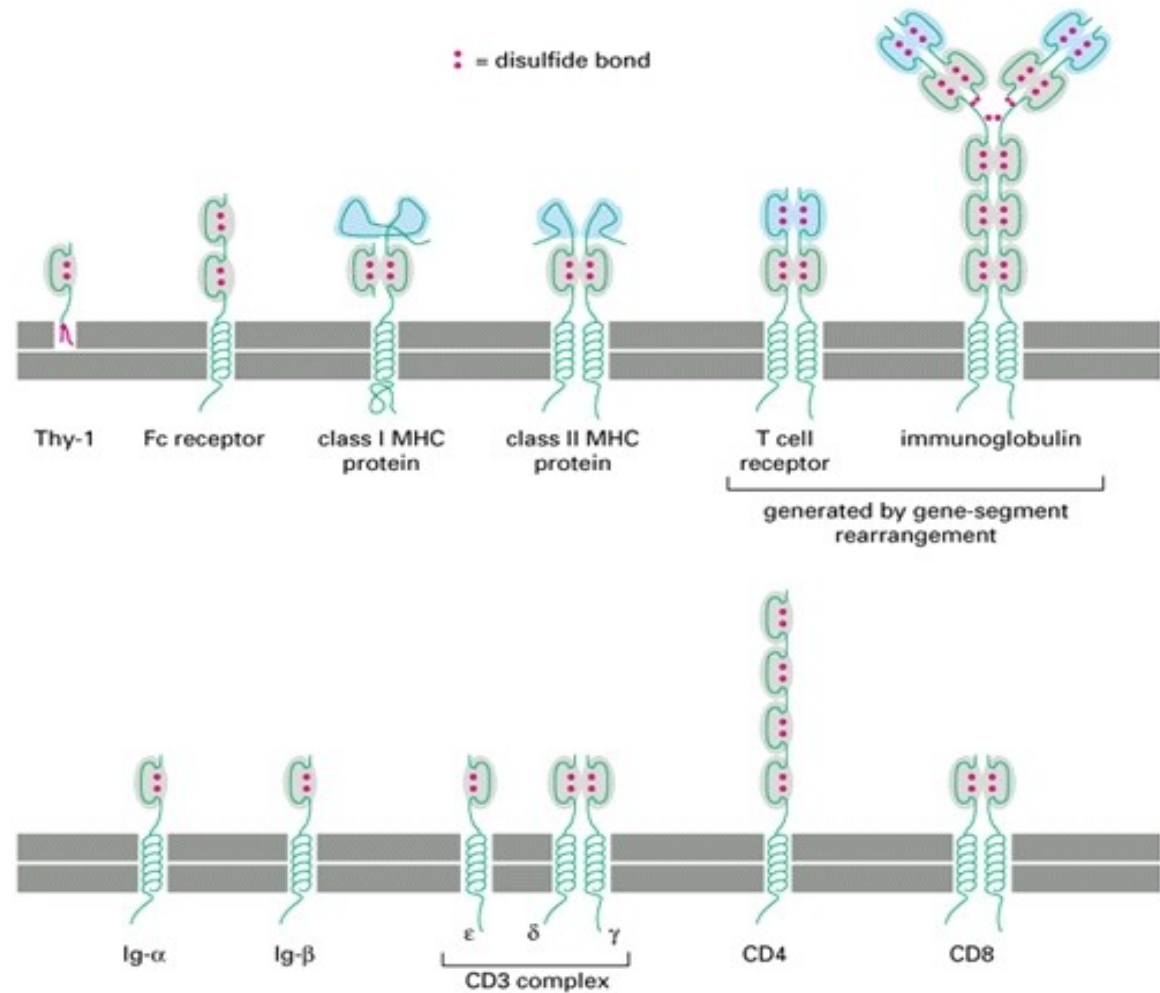
Nem csak az

immunrendszerben.

Fehérvérsejtek felszínén

levő 150 fehérje kb

40%-a ide tartozik.



Immunglobulinok szolubilis formáját nevezzük antitestnek.

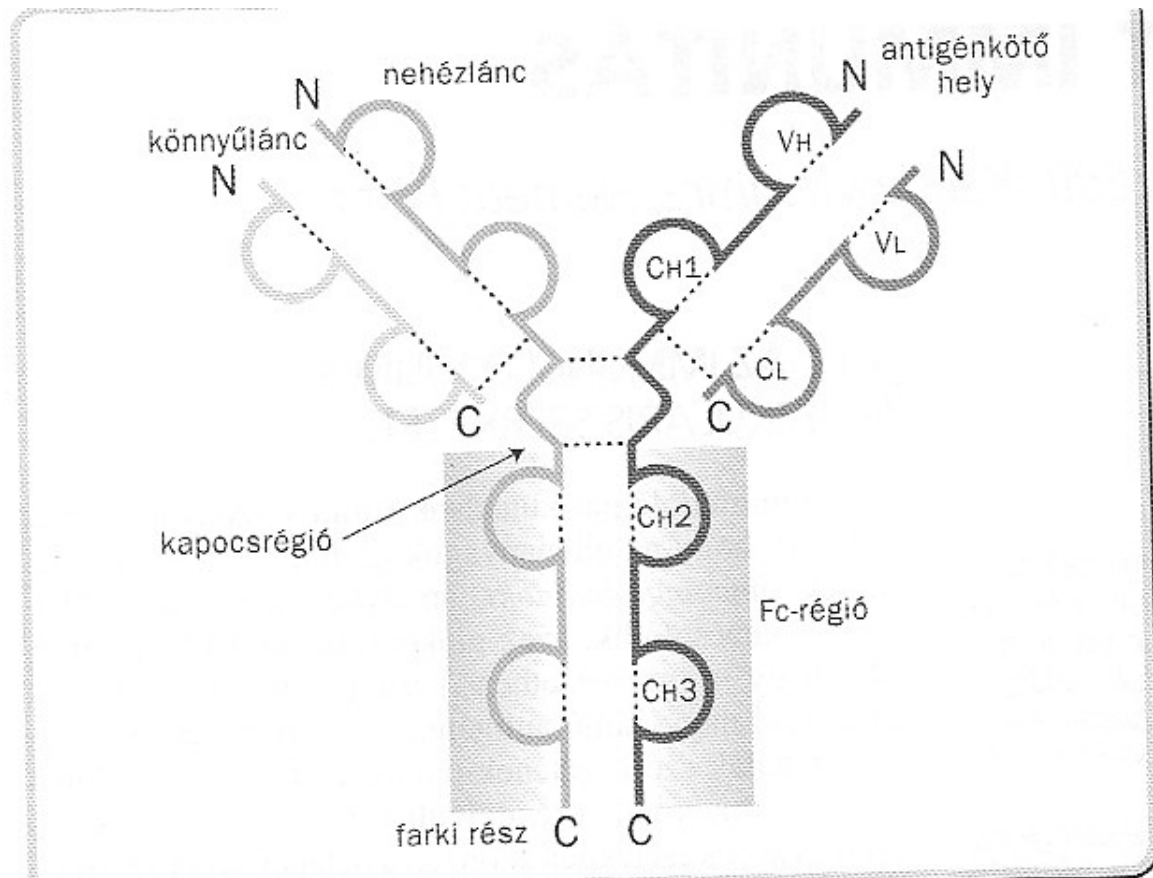
Plazmasejtté differenciálódott B limfociták termelik.

Feladata: fagocitózis, komplement rendszer aktiválása.

Két nehéz (H) és két könnyű (L) lánc alkotja, melyeket diszulfid hidak tartanak össze.

Az antigén felismerő hely kialakításában a könnyű és a nehézlánc is részt vesz.

B sejt immunglobulin  
sematikus szerkezete





*Izotípus:*

H és L láncok konstans szekvenciáival jellemezhető.

Effektor kötő képesség meghatározása

Ez alapján immunglobulin osztályok IgG, IgE, stb

*Allotípus:*

Izotípuson belüli allérvariációk.

Nem befolyásolja se az antigén se az effektor kötő képességet.

*Idiotípus:*

Hipervariabilis régió, antigénkötő hely szerkezetével függ össze.

## **A TCR (T Cell Receptor) komplex .**

Több polipeptidláncból álló receptorkomplex

$\alpha/\beta$ , ill.  $\gamma/\delta$  láncai ismerik fel az MHC-peptidkomplexet,

CD3  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ -láncai, valamint a  $\xi$ -dimer a jelátviteli folyamatokat indítja el.

Az  $\epsilon$ ,  $\gamma$  és  $\delta$  járulékos láncoknak egy extracelluláris doménje van, míg a  $\xi$ -lánc nem rendelkezik sejten kívüli doménnel.

## TCR komplex .

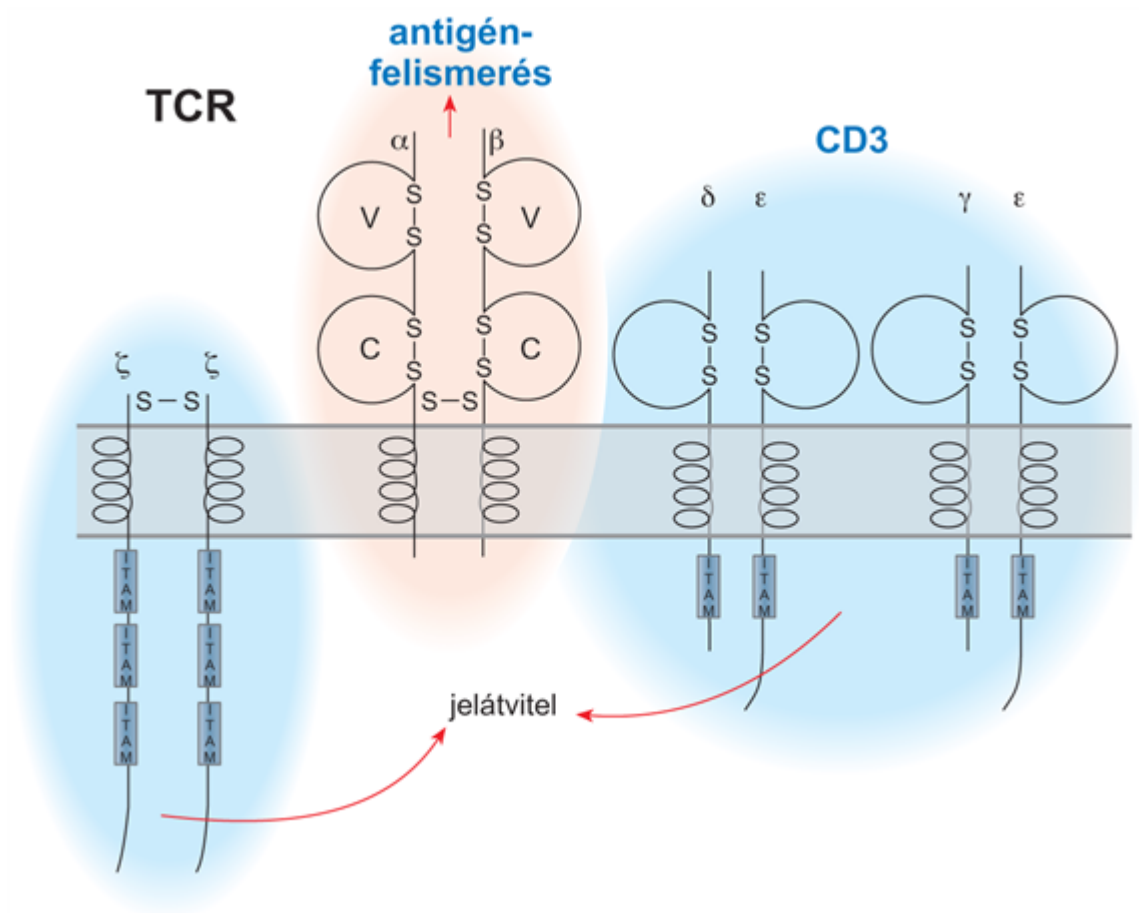
A TCR antigén-felismerő egysége az  $\alpha/\beta$ -láncokból álló dimer.

Önmagában nem képes a sejtmag felé irányuló jelátviteli folyamatok beindítására.

Jelátvitel beindítása:

CD3: intra-cellulárs

szakaszán levő ITAM, (Immunoreceptor Tyrosin-based Activation Motif) tartalmazó  $\xi$ -dimer, valamint a  $\gamma$ -,  $\delta$ -láncok.



## **Limfociták funkciói: B-limfociták:**

Jelentős része fejlődése kezdetén elpusztul, ha csontvelőben a szervezet saját struktúráival nagy affinitással reagál, az delécióhoz vezet.

Nem autoreaktív B-sejtek kivándorolnak a csontvelőből, és a másodlagos nyirok-szervekbe jutnak.

Érett B-sejtek felszínén MHCII-molekulák is jelen vannak: képesek a felvett anti-gének feldolgozására és bemutatására a T-limfociták számára.

### *Aktiválódás:*

Antigéninger, makrofágokkal történő kölcsönhatás és a limfokinek (segítő T-sejtektől) hatására osztódnak és differenciálódnak, elveszítik membránkött immun-globulinjukat, és plazmasejtté érnek.

### *Plazmasejtek:*

Sejtmag excentrikusan, citoplazmájukban RER, és Golgi-komplex.

Egy adott B-sejt klónból származó plazmasejtek az *mIg-vel azonos antigén-specifitású* ellenanyag-molekulát termelnek nagy mennyiségben.

### *Memóriasejtek:*

Az antigénnel való találkozást követően aktiválódott B-limfociták egy kis hányada memóriasejtté alakul, felszínén az elődsejttel azonos mIg. Évekig jelen lehetnek a keringésben.

## **T-limfociták**

Előalakjai a csontvelőben képződnek, és onnan vándorolnak a csecsemőmirigybe.

Ezek a sejtek a *timociták*, amelyek itt érnek immunkompetens TCR receptorral rendelkező sejté.

Nem termelnek ellenanyagot.

## **Típusok:**

Segítő T-sejtek: MHC-II-molekulával asszociált peptidek felismerése, limfokinek termelése (T-és a B-sejtek, a makrofágok, stb proliferációját, differenciálódását, és mozgását befolyásolják)

Citotoxikus T-limfociták: az MHCI-molekulával asszociált peptidek felismerése.

Citotoxikus aktivitás: az MHCI-molekulával asszociáltan endogén antigénből származó peptid felismerése (vírussal vagy más intracelluláris kórokozóval fertőzött, továbbá a tumorossá fajult sejtek eliminálása).

reguláló T (Treg)-sejtek: autorektív T-sejtek ellenőrzése

a természetes és az adaptív immunrendszer működésének szuppresszálása.

TCR-készletük hasonlóan diverz, mint a konvencionális T-sejteké, azonban a konvencionális T-sejteket aktiváló stimulusokra anergiával reagálnak.