

Пептиды Tag7 способны блокировать распознавание цитотоксическими лимфоцитами опухолевых клеток

Научный руководитель – Яшин Денис Владимирович

Юркина Дарья Михайловна

Аспирант

Институт биологии гена РАН, Москва, Россия

E-mail: Yrkina121@gmail.com

В ИБГ РАН были описаны цитотоксические CD4 + Т-лимфоциты, которые могут вызывать апоптоз или некроптоз в некоторых опухолевых клеточных линиях, лишенных белков основного комплекса гистосовместимости. Цитотоксические CD4 + Т-лимфоциты имеют на своей поверхности Tag7, который распознает Hsp70 на мембране опухолевых клеток. Это взаимодействие является необходимым этапом для индукции FasL/Fas-опосредованной программируемой клеточной смерти опухолевых клеток [1].

Нами была поставлена задача изучить влияние пептидов Tag7 на распознавание цитотоксическими лимфоцитами опухолевых клеток, на мембране которых присутствует Hsp70. Для этого, РВМС (периферические мононуклеары крови) здоровых доноров активировали Tag7 в течение 6 суток для получения цитотоксических субпопуляций лимфоцитов. Далее, методом магнитной сепарации были выделены цитотоксические CD4+лимфоциты. CD4+лимфоциты были добавлены к K562 клеткам, преинкубированным с пептидами 17.1, 17.1A и 17.1B в концентрации 10нМ. Цитотоксическую активность измеряли через 24 часа.

Наши результаты показали, что пептиды 17.1, и 17.1B способны блокировать цитотоксическую активность CD4+ лимфоцитов.

Для того, чтобы проверить сродство пептидов Tag7 к Hsp70, были экспериментально получены константы диссоциации комплексов 17.1A-Hsp70 и 17.1B-Hsp70 с помощью терморефа. Были получены константы: $K_D=2,22e-7$ и $K_D=8,39e-8$ соответственно.

Вероятно, низкая константа взаимодействия 17A-Hsp70 объясняет слабую связь пептида с белком теплового шока Hsp70.

Исходя из вышеприведенных данных можно предположить, что Tag7, представленный на поверхности лимфоцитов, конкурирует с пептидами 17.1 и 17.1B за связывание с Hsp70 на поверхности клетки.

Дальнейшее исследование функций пептидов позволит более детально понять механизмы функционирования противоопухолевого иммунитета и может быть рассмотрено в перспективе использования в противоопухолевой терапии.

Источники и литература

- 1) Sashchenko, L.P., et al. Cytotoxic T lymphocytes carrying a pattern recognition protein Tag7 can detect evasive, HLA-negative but Hsp70-exposing tumor cells, thereby ensuring FasL/Fas-mediated contact killing//Blood. – 2007. – Vol.110.

Иллюстрации

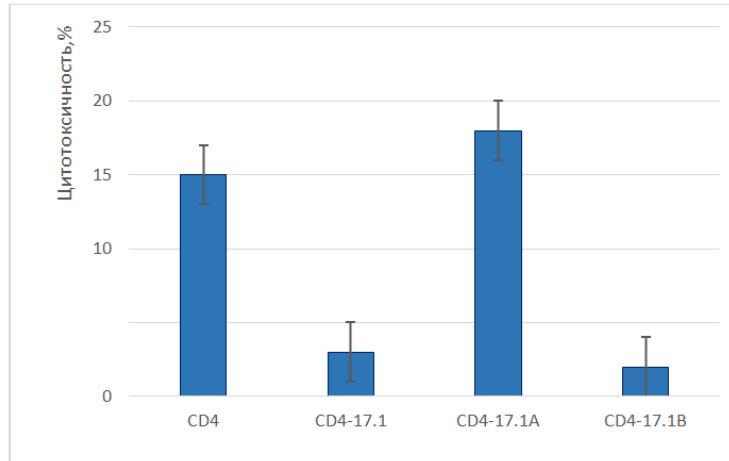


Рис. CD4+ лимфоциты выделяли на 6 сутки из Tag7-активированных РВМС методом магнитной сепарации. Цитотоксичность измеряли после 24-х часов инкубации с клетками линии К562.

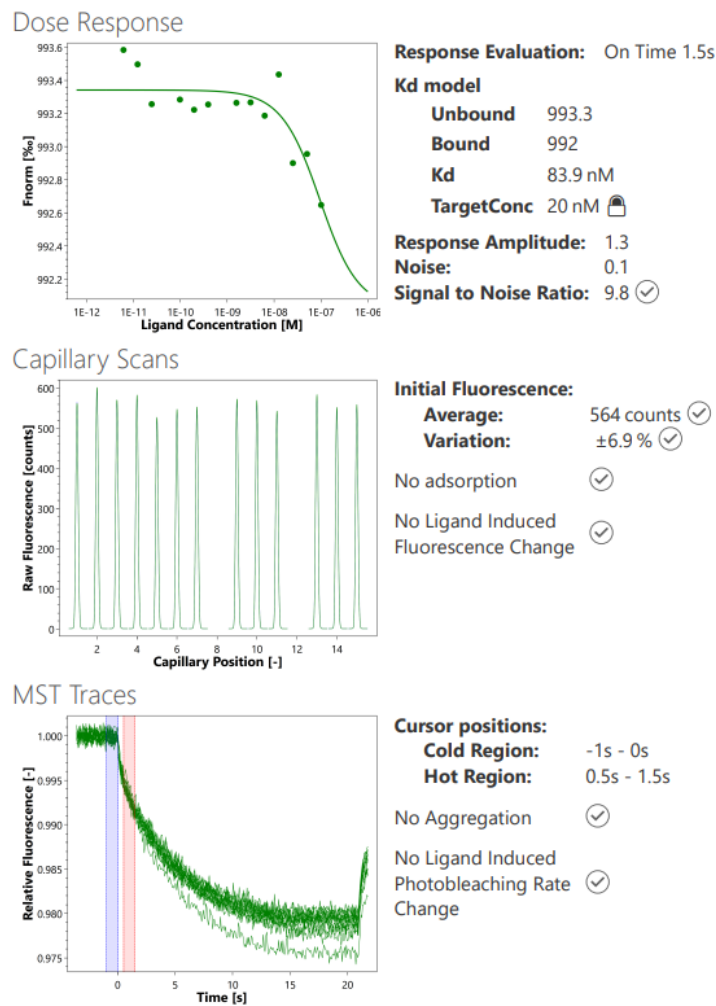


Рис. Кривые термофореза (МСТ), T-jump, полученные при добавлении лиганда 17.1В к белку Hsp70 с концентрацией C=200нМ меченого Alexa 488 Fluor.

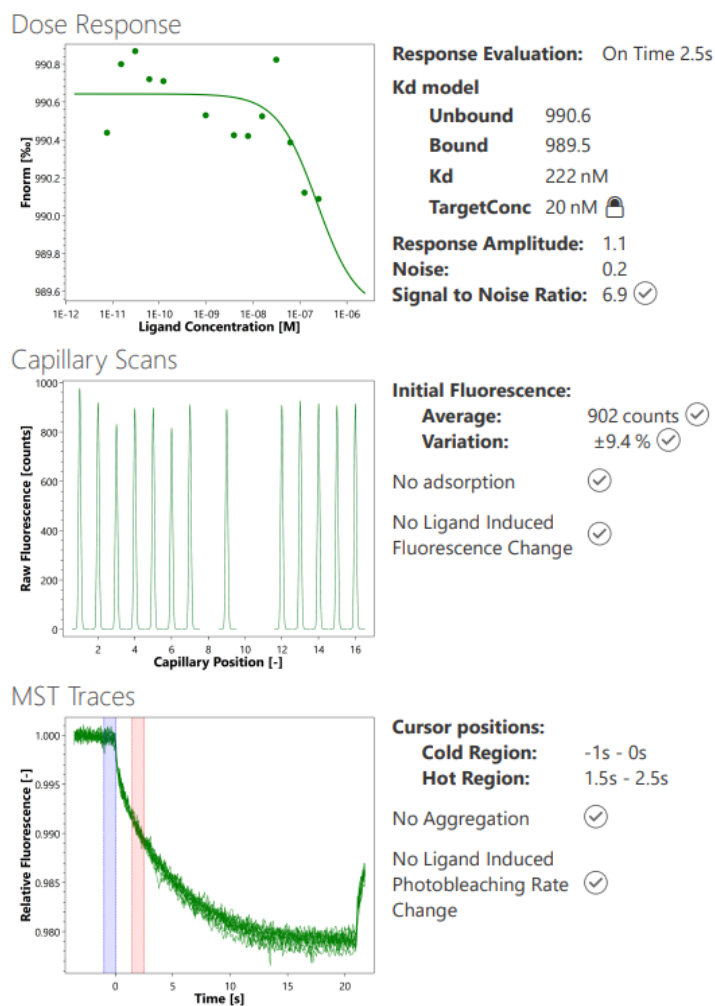


Рис. Кривые термофореза (МСТ), T-jump, полученные при добавлении лиганда 17.1А к белку Hsp70 с концентрацией $C=200\text{nM}$ меченого Alexa 488 Fluor.