

576.8.097.2

ROZPOZNÁVACÍ STRUKTURY T LYMFOCYTŮ

RNDr. A. MACELA, MUDr. J. STULÍK,* RNDr. H. KOVÁŘOVÁ*
VLVDÚ JEP, Hradec Králové, *Ústav biochemie, LF UK Hradec Králové

Úvod

Imunologické rozpoznávání ve smyslu „self — nonself“ je podstatou veškeré specifické reaktivity imunitního systému. Odehrává se na buněčném povrchu imunokompetentních buněk za účasti polypeptidových molekul zakotvených v buněčné membráně tak, že extrace-

lulární část tvoří receptorovou strukturu, transmembránová a intracytoplazmová část představuje s největší pravděpodobností regulační místo pro přenos signálu do nitra buňky. Struktura rozpoznávacího místa, jeho přesná funkce, charakter interakcí vedoucích k rozpoznání a zpracování signálu a konečně aktivace funkce rozpoznávající buňky je v současné době předmětem četných diskusí.

Tento krátký příspěvek pojednává o strukturách umožňujících T lymfocytům reagovat na imunogenní signál a v krátkosti uvádí i podmínky, za kterých je T lymfocyt schopen tento signál rozpoznat. Snažili jsme se zachytit současný pohled na uvedenou problematiku včetně některých ne zcela vžitých názorů. Jejich platnost ověří čas.

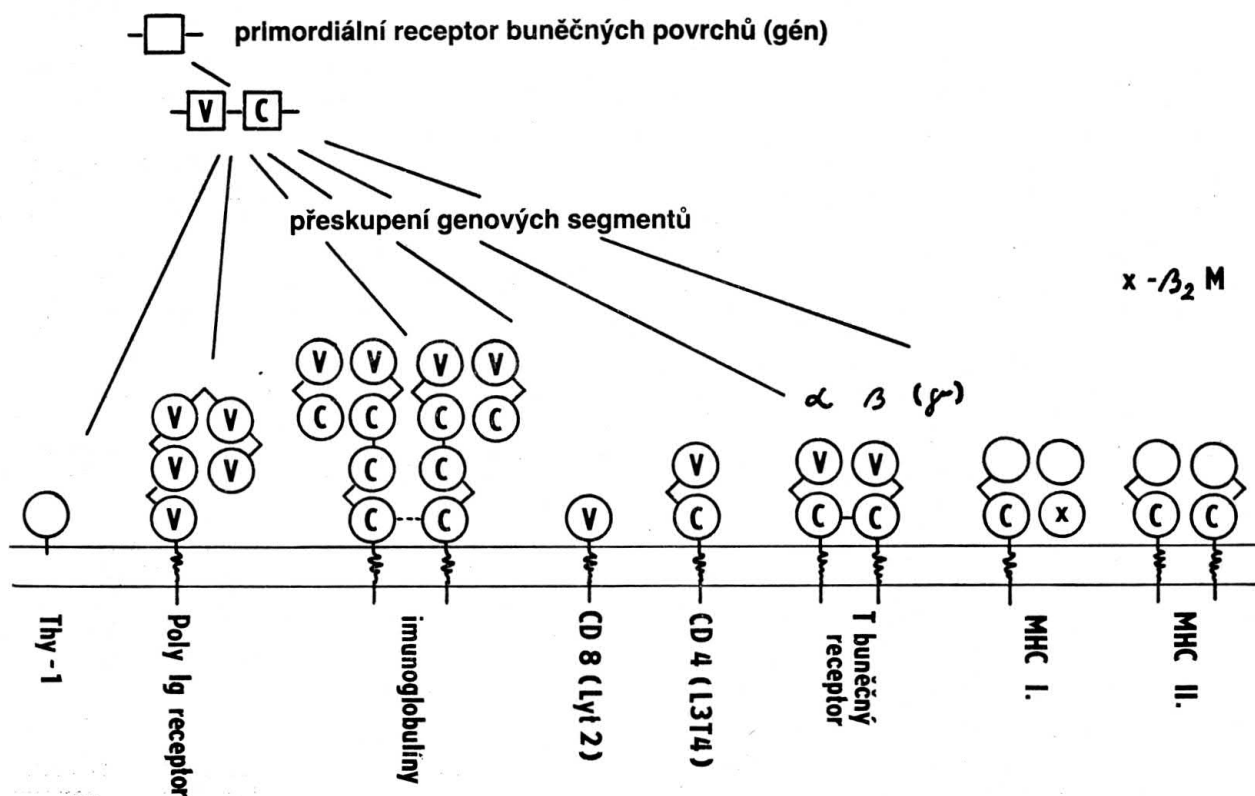
Charakter rozpoznávání T lymfocyty

Funkce T a B lymfocytů v imunitním systému obratlovců je dána jejich schopností rozpoznat a přispět k eliminaci cizí makromolekuly. Účinek lymfocytů se vyznačuje jak specifitou, tak vysokou reaktivitou k širokému spektru struktur. Obě tyto vlastnosti jsou podmíněny přítomností receptorů v membránách — T buněčného receptoru pro antigen (TcR) a povrchových imunoglobulinů u B buněk. Přes jistou podobnost ve struktuře a organizaci obou typů receptorů je rozpoznávání antigenů těmito strukturami v řadě ohledů odlišné, alespoň dosud se tyto odlišnosti ještě uvádějí. T buňky rozpoznávají antigen na povrchu jiných buněk v kontextu polymorfních buněčných molekul kódovaných geny velkého histokompatibilního komplexu (MHC). Jinou odlišností je komplexnost systému zajišťujícího rozpoznávání antigenu a aktivaci rozpoznávající buňky. T buněčný receptor je asociován minimálně s tripletem molekul T3 komplexu a je pravděpodobné, že ke stabilizaci interakce Ia — antigen — TcR, tj. restričního elementu MHC, antigenu

a rozpoznávací struktury T lymfocyty přispívají ještě další molekuly buněčného povrchu (viz dále). K odlišnostem rozpoznávání patří i možnost rozdělení T lymfocytů podle efektorových funkcí na induktorové resp. pomocné (T_h), cytotoxické (T_c) a tlumivé (T_s). Zatím není známo, že by jednotlivé subpopulace měly odlišné receptorové struktury, i když nález gama řetězce exprimovaného spolu s T3 komplexem může naznačovat jistou funkční specifitu rozpoznávacích struktur.

Ti/T3 heterodimer

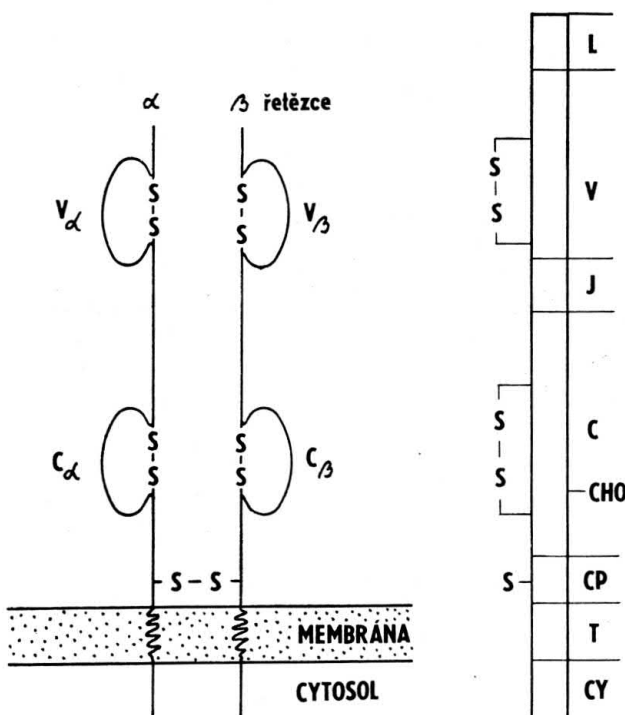
Na bázi klonovaných T buněčných hybridů a monoklonálních protilátek schopných reagovat pouze s jedním z řady T buněčných klonů byl v letech 1982 až 1983 identifikován povrchový buněčný protein představující antigen specifický, MHC restringovaný T buněčný receptor pro antigen [2, 11, 28]. Receptor je dimerem řetězců alfa a beta (Ti/T3 heterodimer), které v NaDodSO₄/polyakrylamidové gelové elektroforéze (SDS PAGE) mají relativní molekulovou hmotnost 45 kilodaltonů (kDa) a 40 až 44 kDa. Řetězce jsou spojeny disulfidickým můstkem a migrační charakteristiky v redukujícím a neredukujícím prostředí odhalily přítomnost i intramolekulárních disulfidických můstků [31]. Tato struktura spolu s nálezem konstantních a variabilních oblastí v jednotlivých řetězcích [1, 20, 27, 29] přiřadila tento receptor do rodiny Ig podobných molekul (obr. 1).



Obr. 1. Stále se rozrůstající imunoglobulinová „superrodina“ receptorových molekul

V březnu 1984 vyšly v časopise *Nature* práce charakterizující cDNA klony kódující polypeptid T buněčného receptoru (14, 40). V témže roce byly prokázány i geny pro alfa a gama řetězce (18, 30). U gama řetězce byl nejprve identifikován gen, teprve nedávno byla nalezena exprese přeskupeného genu v polypeptidu, který tvoří pravděpodobně s ještě jedním polypeptidem (delta řetězec) heterodimer rovněž asociovaný s T3 komplexem (3, 4). Geny kódující alfa, beta i gama řetězce mají signifikantní homologii s imunoglobulinovými geny (8, 10, 15, 32).

Ze sekvence cDNA klonů bylo odvozeno, že alfa, beta i gama řetězce mají m.h. 30–37 kDa před glykosilací a před odštěpením tzv. naváděcí sekvence a jsou rozděleny do sedmi oblastí: hydrofobní naváděcí segment má 18–29 aminokyselin (AK) charakteristických pro všechny buněčné povrchové a sekretované proteiny, následuje variabilní segment (88–98 AK), J segment (14–21 AK) a konstantní C část řetězce (87–113 AK), dále spojovací peptid (CP) různé délky, transmembránová oblast (přibližně 20 AK) a cytoplazmatická část řetězce (5 až 12 AK). U T receptorových polypeptidů V a J (u beta řetězce ještě D segment) představují variabilní oblast strukturálně podobnou imunoglobulinové V oblasti. Obdobné je i umístění disulfidických můstků i umístění několika velmi konzervativních aminokyselin, o kterých se předpokládá, že jsou důležité k zajištění funkčnosti této struktury (obr. 2).



Obr. 2. Schéma T_h heterodimeru

Poznámka: V — variabilní oblast, C — konstantní oblast, L — naváděcí segment, CP — propojovací peptid, T — transmembránová oblast, CY — intracytoplazmatická oblast, S — cysteinové zbytky, CHO — možné místo glykosilace

Organizace genů a prepis genetické informace pro TcR

Geny pro rozpoznávací struktury T lymfocytů mají segmentové genomové uspořádání a před prepisem vyžadují přeskupení do funkčního genu. Geny jsou složeny ze dvou částí: variabilní a konstantní. Variabilní část je segmentována do dvou (V a J) nebo tří (V, D, J) genových segmentů, kde V a J genové segmenty jsou mnohočetné. Konstantní část je tvořena jedním až třemi konstantními geny (12, 13, 19, 26, 33, 34, 38). Přeskupení genových segmentů během diferenciaci buňky je iniciováno signálními sekvencemi (buď konzervativní heptamer, nebo A/T nonamer), které jsou odděleny tzv. „spacer“ sekvencí o 12 nebo 23 párech bází. Předpokládá se, že k přeskupení může dojít pouze u těch dvojic genových segmentů, z nichž jeden má dvanáctipárový (přibližně jedna otáčka šroubovnice DNA) a druhý třiatřicetipárový (cca dvě otáčky DNA) spacer. Pro samotný mechanismus přeskupení připadá v úvahu několik variant: vystřižení nebo delece smyčky mezi přeskupovanými segmenty, nestejnoměrná výměna sesterských chromatid nebo inverze části sekvencí (souhrn viz 24).

Přeskupování genových segmentů pro beta řetězec bylo prokázáno jak v lidských, tak myších T buňkách a T buněčných liniích. Většina sledovaných buněčných linií s funkční charakteristikou T_h, T_c i lidské T_s obsahovaly transkripty přeskupených genů beta řetězců (7, 16, 23). Tyto transkripty jsou převážně dvojího typu: 1,3 kilobáze (kb) RNA obsahující kompletní variabilní oblast a 1,0 kb RNA, která představuje prepis D beta a J beta segmentů, bez V beta (33, 34).

Alfa genové transkripty jsou rovněž popsány ve dvou typech: 1,7 kb obsahující V alfa sekvenci a 1,4 kb (analogicky k 1,0 kb beta transkriptu) bez V alfa sekvence. Tyto transkripty se nacházejí jak v T_h, tak T_c buňkách, řadě nádorových linií i v T3⁺NK klonech. Transkripty gama genových sekvencí byly nalezeny převážně v cytotoxických buňkách, T_c buněčných liniích a hybridech. Na rozdíl od transkriptů byly přeskupené geny pro gama řetězec nalezeny jak v T_c, tak v T_h buněčných populacích, a to v překvapující stejné frekvenci (přehled viz 24).

Podle literárních údajů obsahuje alfa genová rodina přibližně 50–100 variabilních (V) genových segmentů, minimálně 20 J segmentů a jeden gen pro konstantní část. Skupina beta genů obsahuje 20–30 V genových segmentů, dále dva klastry segmentů sestávajících z jednoho D, sedmi J (šest z nich je funkčních) a jednoho C segmentu. Každý V beta segment může být pravděpodobně napojen na libovolný D-J-C beta klastr. Navíc jeden V beta genový segment byl prokázán na opačné straně od C beta genu. U tohoto segmentu se předpokládá,

že při přeskupení je použit mechanismus inverze. Skupina gama genů je složena přinejmenším ze čtyř podskupin, každý má vlastní V, J i C gama segment, čtvrtá podskupina má alespoň tři V segmenty (převzato z 6).

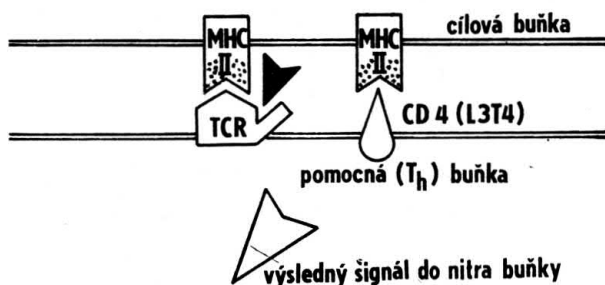
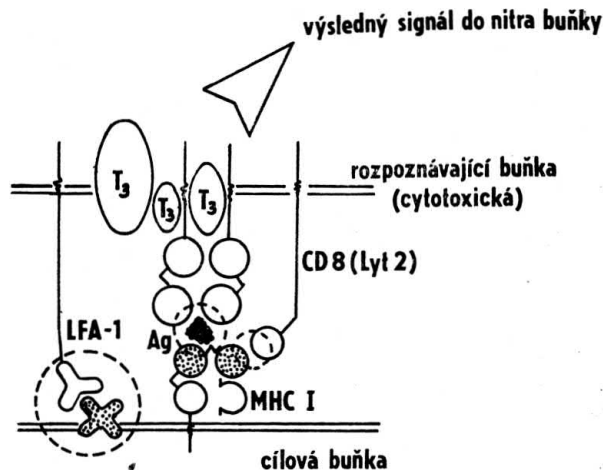
Rozrůzněnost genů a genových segmentů obsažených v zárodečné linii DNA se stává základem pro vznik odlišných specifit receptorových struktur. Tuto základní paletu variací rozšiřuje možnost vzájemné rekombinace jednotlivých segmentů, chybné vřazování nukleotidů v místě spojování segmentů a konečně možnost kombinace dvou odlišných řetězců. Tyto mechanismy jsou společné jak pro Ig, tak pro TcR. Somatické hypermutace, které se vyskytují u Ig, nebyly u TcR prokázány, snad by mohly vést ke tvorbě autoreaktivních T buněk po již jednou ustavené toleranci v časně fázi diferenciaci 35, 39).

Mechanismus rozpoznávání

O samotném rozpoznávání antigenu T lymfocyty se dá v poslední době říci buď „všechno je jinak“, nebo „všechno je možné“. Klasické teorie založené na modelu duálního nebo asociovaného rozpoznávání předpokládaly expresi zpracovaného (nejpravděpodobněji proteolyzovaného) antigenu asociovaného, či neasociovaného s molekulami MHC první nebo druhé třídy na membráně antigen prezentujících buněk (APC). Rozpoznávání pak bylo zprostředkováno buď dvěma receptory (jeden pro vlastní MHC znak, druhý pro antigen), nebo jedním receptorem pro znak MHC i pro antigen nebo pro tzv. neoantigenní determinantu (diskusi k tomuto problému viz např. 5). T buňky tak mají (nebo měly) dvojí specifitu — pro antigen a současně pro allospecifickou determinantu MHC. Tento základní objev byl učiněn před patnácti lety (21) a dále byl rozpracováván Zinkernagelem a spolupracovníky do podoby hypotézy o histokompatibilní restrikci, resp. restrikci rozpoznávání antigenu T lymfocyty MHC kódovanými molekulami (viz např. 41).

Postupně byla dokumentována účast dalších molekul přispívajících k T buněčnému rozpoznávání. V prvé řadě to byl T3 komplex, který se skládal nejprve ze tří (lidský) nebo čtyř (myší) polypeptidových řetězců. Nově byly k tomuto komplexu přiřazeny další dva proteiny (44 kDa a 62 kDa) — Tonegava, 1986 (6. imunologický kongres, Toronto). Funkce T3 komplexu spočívá s největší pravděpodobností v přenosu signálu z receptorové struktury přes membránu a tvoří zřejmě s TcR jeden funkční komplex (Ti/T3). Dále se má za prokázané, že molekuly CD 4 resp. CD 8 (myší L3T4 resp. Lyt 2) se rovněž účastní rozpoznávání antigenu. Obě struktury jsou snad receptory pro HLA (H-2) antigeny. Navíc se k rozpoznávacím strukturám mohou přiřadit ještě další pomoc-

né molekuly, jako LFA-1 (podle nové nomenklatury řetězce CD 11 a CD 18 — novou nomenklaturu viz 17), které se účastní mezibuněčných interakcí (snad napomáhají aktivaci T buňky). Některé současné představy o struktuře rozpoznávacího komplexu jsou uvedeny na obr. 3.



Obr. 3. Některé současné představy o T buněčném rozpoznávání

Poznámka: tečkováno — rozpoznávané vlastní struktury, plné — antigen, čárkovaně — možná místa účastnící se rozpoznání

Jak již bylo uvedeno výše, původně se předpokládalo, že T lymfocyt rozpoznává zpracovaný (proteolyzovaný) antigen spolu s vlastními MHC antigeny na povrchu APC. Některé současné nálezy však dokazují rozpoznání antigenu nativního (např. struktury amfipatického helixu), a to dokonce bez účasti MHC molekul (arteficiální membrány s vysokou hustotou antigenních determinant). Ukazuje se, že Ia molekuly, jestliže váží vůbec antigen, váží jej s velmi malou afinitou. Současně se ukazuje, že primární, resp. sekundární struktura musí v jistém algoritmu střídát hydrofobní, resp. hydrofilní úseky, a to nejspíše ve formě amfipatického helixu, který se zdá být stabilním útvarem tohoto uspořádání. Rezidua hydrofilní části helixu determinují specifitu vazby T buněčného receptoru a antigenu. Hydrofobní část může přispívat k vazbě na Ia antigen (snad oblast štěrby mezi řetězci?). Ukazuje se však, že v extracelulární, polymorfní části Ia řetězců nejsou delší hydrofobní sekven-

ce. Terciální struktura však může seskupit četná hydrofobní rezidua řetězců do takovýchto funkčních domén (viz např. 42).

Kromě Ia antigenů se snad mohou účastnit prezentace antigenů i jiné molekuly, např. 72 a 74 kDa dimer povrchů některých buněk [25].

Současné nálezy tedy přinejmenším zpochybňují dvojí specifitu T buněčných receptorů, dvojí specifitu ve smyslu rozpoznání antigenů a vlastní histokompatibilní determinanty. Podle názoru Ole Werdelina je představa rozpoznávání některých determinant MHC molekul T buňkami falešná. Ia antigeny slouží pouze k zachytu a stabilizaci antigenních fragmentů v membránách prezentující buňky a tím je současně chráněna proti proteolytické degradaci [36, 37].

Závěr

V současné době byl komplex polypeptidových řetězců nazývaný Ti/T3 identifikován jako MHC restringovaný, T buněčný receptor pro antigen. Je známo, že oba řetězce Ti heterodimeru přispívají svými variabilními oblastmi k vytvoření vazebného místa. Původ specifity vazebného místa je však dosud značně nejasný. Rovněž úloha restriktivních elementů není zřejmě tak jednoznačná, jak se původně předpokládalo. Intenzivní práce řady laboratoří snad v dohledné době blíže objasní vzájemný vztah povrchových buněčných struktur majících vztah k rozpoznání antigenů T lymfocyty. Do té doby, než se tak stane, byla přijata velmi plastická doktrína. Stručně řečeno, k tomu, aby mohl T lymfocyt přijmout imunogenní informaci prostřednictvím své receptorové struktury, je třeba, aby nativní proteinový antigen prodělal jisté alterace, které závisí na jeho velikosti, fyzikálně chemických vlastnostech, primární i terciální struktuře apod. Přitom tyto alterace se mohou týkat převážně exogenních, ve vodě rozpustných globulárních proteinů. Integrované proteiny membrán mohou být „opravovány“ odlišným způsobem. Pak teprve může dojít k úspěšnému přenosu imunogenní informace a expresi funkce T buněčné složky imuno regulačního systému.

Zapojení metod molekulární biologie do výzkumu imunologického rozpoznávání předkládá stále nová a nová fakta o zjevné komplexnosti tohoto fenoménu, naskýtají se různé analogie — např. s přenosem informace v nervovém systému nebo s produkcí a působením hormonů. Jisté však je, že imunitní systém zpracovává informace vlastními prostředky, které dosáhly během fylogeneze vysoké účinnosti a jedinečné specifity.

Souhrn

Mechanismus imunologického rozpoznávání a membránové struktury, které představují antigen specifický, MHC restringovaný T buněčný receptor, to jsou základní otázky, o kterých se v současné době velmi živě diskutuje. Před-

ložená práce je zaměřena na současné poznatky a problémy z této oblasti imunologie.

Literatura

1. ACUTO, O. - MEUER, S. C. - HODGDON, J. C. - SCHLOSSMAN, S. F. - REINHERZ, E. L.: Peptide variability exists within alpha and beta subunits of the T cell receptor for antigen. *J. Exp. Med.*, 158, 1983, s. 1368—1373.
2. ALLISON, J. P. - MCINTYRE, B. W. - BLOCH, D.: Tumor specific antigen of murine T lymphoma defined with monoclonal antibody. *J. Immunol.*, 129, 1982, s. 2293—2300.
3. BORST, J. - GRIEND, R. J. VAN DE - OOSTVEEN, J. W. VAN - ANG, S. L. - MELIEF, C. J. - SEIDMAN, J. G. - BOLHUIS, R. L. H.: A T-cell gamma/CD3 complex found on cloned functional lymphocytes. *Nature*, 325, 1987, s. 683—688.
4. BRENNER, M. B. - MCLEAN, J. - DIALYNAS, D. P. - STROMINGER, J. L. - SMITH, J. A. - OWEN, F. L. - SEIDMAN, J. G. - IP, S. - ROSEN, F. - KRANGEL, M. S.: Identification of a putative second T-cell receptor. *Nature*, 322, 1986, s. 145—149.
5. COHN, M.: The T-cell receptor mediating restrictive recognition of antigen. *Cell*, 33, 1983, s. 657—669.
6. DEMBIC, Z. - BOEHMER, H. von - STEINMETZ, M.: The role of T-cell receptor alpha and beta genes in MHC-restricted antigen recognition. *Immunol. Today*, 7, 1986, s. 308—311.
7. DE SANTIS, R. - GIVOL, D. - HSU, P. L. - ADORINI, L. - DORIA, G. - APPELLA, E.: Rearrangement and expression of alpha and beta chain genes of the T-cell antigen receptor in functional murine suppressor T-cell clones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 1985, s. 8638—8642.
8. FABBI, M. - ACUTO, O. - SMART, J. E. - REINHERZ, E. L.: Homology of Ti alpha-subunit of T-cell antigen-MHC receptor with immunoglobulin. *Nature*, 312, 1984, s. 269—271.
9. FINNEGAN, A. - BERZOFISKY, J. A.: Antigen recognition by T cells. *Immunol. Today*, 7, 1986, s. 317—319.
10. HANNUM, C. H. - KAPPLER, J. W. - TROWBRIDGE, I. S. - MARRACK, P. - FREED, J. H.: Immunoglobulin-like nature of the alpha-chain of a human T-cell antigen/MHC receptor. *Nature*, 312, 1984, s. 65—67.
11. HASKINS, K. - KUBO, R. - WHITE, J. - PIGEON, M. - KAPPLER, J. - MARRACK, P.: The major histocompatibility complex-restricted antigen receptor on T cells. I. Isolation with monoclonal antibody. *J. Exp. Med.*, 157, 1983, s. 1149—1169.
12. HAYDAY, A. C. - SAITO, H. - GILLIES, S. D. - KRANZ, D. M. - TANIGAWA, G. - EISEN, H. - TONEGAWA, N.: Structure, organization and somatic rearrangement of T-cell gamma genes. *Cell*, 40, 1985, s. 259—269.
13. HAYDAY, A. - DIAMOND, D. - TANIGAWA, G. - HEILIG, J. - FOLSOM, V. - SAITO, H. - TONEGAWA, N.: Unusual features of the organization and diversity of T-cell receptor alpha chain genes. *Nature*, 316, 1985, s. 828—832.
14. HEDRICK, S. M. - COHEN, D. I. - NIELSEN, E. - DAVIS, M. M.: Isolation of cDNA clones encoding T cell specific membrane-associated proteins. *Nature*, 308, 1984, s. 149—153.
15. HEDRICK, S. M. - NIELSEN, E. A. - KAVALER, J. - COHEN, D. I. - DAVIS, M. M.: Sequence relationships between putative T cell receptor polypeptides and immunoglobulins. *Nature*, 308, 1984, s. 153—158.
16. HEDRICK, S. M. - GERMAIN, R. N. - BEVAN, M. J. - DORF, M. - ENGEL, I. - FINK, P. - GASCOIGNE, N. - HEBER-KATZ, E. - KAPP, J. - KAUFMANN, Y. - KAYE, J. - MELCHERS, F. - PIERCE, C. - SCHWARTZ, R. H. - SORENSEN, C. - TANIGUCHI, M. - DAVIS, M. M.: Rearrangement and transcription of a T-cell receptor beta chain gene in a different T-cell subsets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 1985, s. 531—535.

17. HOŘEJŠÍ, V.: Povrchové antigeny lidských leukocytů. *Imunologický zpravodaj*, II(XVI), 1987, s. 68–77.
18. CHIEN, Y. H. - BECKER, D. M. - LINDSTEN, T. - OKAMURA, M. - COHEN, D. I. - DAVIS, M. M.: A third type of murine T-cell receptor gene. *Nature*, 312, 1984, s. 31–35.
19. CHIEN, Y. H. - GASCOIGNE, N. R. J. - KAVALER, J. - LEE, N. E. - DAVIS, M. M.: Somatic recombination in a murine T-cell receptor gene. *Nature*, 309, 1984, s. 322–326.
20. KAPPLER, J. - KUBO, R. - HASKINS, K. - HANNUM, C. - MARRACK, P. - PIGEON, M. - MCINTYRE, B. W. - ALLISON, J. P. - TROWBRIDGE, I.: The major histocompatibility complex-restricted antigen receptor on T cells in mouse and man: Identification of constant and variable peptides. *Cell*, 35, 1983, s. 295–302.
21. KINDRED, B. - SHREFFLER, D. C.: H-2 dependence of cooperation between T and B cells in vivo. *J. Immunol.*, 109, 1972, s. 940–943.
22. KLEIN, J.: Antigen — major histocompatibility complex — T cell receptors: Inquiries into the immunological ménage à trois. *Immunol. Res.*, 5, 1986, s. 173–190.
23. KRONENBERG, M. - GOVERMAN, J. - HAARS, R. - MALISEN, M. - KRAIG, E. - PHILLIPS, L. - DELOWITCH, T. - SUCIU-FOCA, N. - HOOD, L.: Rearrangement and transcription of the beta-chain genes of the T-cell antigen receptor in different types of murine lymphocytes. *Nature*, 313, 1985, s. 647–653.
24. KRONENBERG, M. - SIU, G. - HOOD, L. E. - SHASTRI, N.: The molecular genetics of the T-cell antigen receptor and T-cell antigen recognition. *Ann. Rev. Immunol.*, 4, 1986, s. 529–591.
25. LAKEY, E. K. - MARGOLIASH, E. - PIERCE, S. K.: Identification of a peptide binding protein that plays a role in antigen presentation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 1987, s. 1659–1663.
26. MALISEN, M. - MINARD, K. - MJOLSNES, S. - KRONENBERG, M. - GOVERMAN, J. - HUNKAPILLER, T. - PRYSTOWSKY, M. B. - YOSHIKAI, Y. - FITCH, F. - MAK, T. W. - HOOD, L.: Mouse T cell antigen receptor: Structure and organization of constant and joining gene segments encoding the beta polypeptide. *Cell*, 37, 1984, s. 1101–1110.
27. MCINTYRE, B. W. - ALLISON, J. P.: The mouse T-cell receptor: structural heterogeneity of molecules of normal T cells defined by xenoantisera. *Cell*, 34, 1983, s. 739–746.
28. MEUER, S. C. - FITZGERALD, K. A. - HUSSEY, R. E. - HODGDON, J. C. - SCHLOSSMAN, S. F. - REINHERZ, E. L.: Clonotypic structures involved in antigen-specific human T cell function. Relationship to the T3 molecular complex. *J. Exp. Med.*, 157, 1983, s. 705–719.
29. MEUER, S. C. - ACUTO, O. - HERCEND, T. - SCHLOSSMAN, S. F. - REINHERZ, E. L.: The human T-cell receptor. *Ann. Rev. Immunol.*, 2, 1984, s. 23–50.
30. SAITO, H. - KRANZ, D. - TAKAGAKI, Y. - HAYDAY, A. - EISEN, H. - TONEGAWA, S.: A third rearranged and expressed gene in a clone of cytotoxic T lymphocytes. *Nature*, 312, 1984, s. 36–40.
31. SAMELSON, L. E. - GERMAIN, R. N. - SCHWARTZ, R. H.: Monoclonal antibodies against the antigen receptor on a cloned T cell hybrid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80, 1983, s. 6972–6976.
32. SIMM, G. K. - YAGÜE, J. - NELSON, J. - MARRACK, P. - PALMER, E. - AUGUSTIN, A. - KAPPLER, J.: Primary structure of human T-cell receptor alpha-chain. *Nature*, 312, 1984, s. 771–775.
33. SIU, G. - KRONENBERG, M. - STRAUSS, E. - HAARS, R. - MAK, T. W. - HOOD, L.: The structure, rearrangement and expression of D beta gene segment of the murine T-cell antigen receptor. *Nature*, 311, 1984, s. 344–350.
34. SIU, G. - CLARK, S. P. - YOSHIKAI, Y. - MALISEN, M. - YANAGI, Y. - STRAUSS, E. - MAK, T. W. - HOOD, L.: The human T-cell antigen receptor is encoded by variable, diversity and joining gene segments that rearrange to generate a complete V gene. *Cell*, 37, 1984, s. 393–401.
35. TUČKOVÁ, L.: Vývoj imunitního systému a rozpoznávacích struktur. *Imunologický zpravodaj*, II(XVI), 1987, s. 9–15.
36. WERDELIN, O.: Determinant protection. A hypothesis for the activity of immune response genes in the processing and presentation of antigens by macrophages. *Scand. J. Immunol.*, 24, 1986, s. 625–636.
37. WERDELIN, O.: T cells recognize antigen alone and not MHC molecules. *Immunol. Today*, 8, 1987, s. 80 až 84.
38. WINOTO, A. - MJOLSNES, S. - HOOD, L.: Genomic organization of the genes encoding mouse T-cell receptor alpha chain. *Nature*, 316, 1985, s. 832–836.
39. YAGÜE, J. - PALMER, E.: Antigen specific T cell receptor: Isolation, structure and genomic organization. *Immunologia*, 4, 1985, s. 89–98.
40. YANAGI, Y. - YOSHIKAI, Y. - LEGGETT, K. - CLARK, S. P. - ALEKSANDER, I. - MAK, T. W.: A human T cell-specific cDNA clone encodes a protein having extensive homology to immunoglobulin chains. *Nature*, 308, 1984, s. 145–149.
41. ZINKERNAGEL, R. M. - DOHERTY, P. C.: MHC restricted cytotoxic T cells: Studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T cell restriction specificity, function and responsiveness. *Adv. Immunol.*, 1979, s. 51–177.
42. BERZOFKY, J. A. - CEASE, K. B.: Peptide antigenic structure and localization on the surface of the presenting cell for antigen presentation. *Ann. Inst. Pasteur. Immunol.*, D 137, 1986, s. 312–316.

Klíčová slova: Imunologie; T lymfocyty.