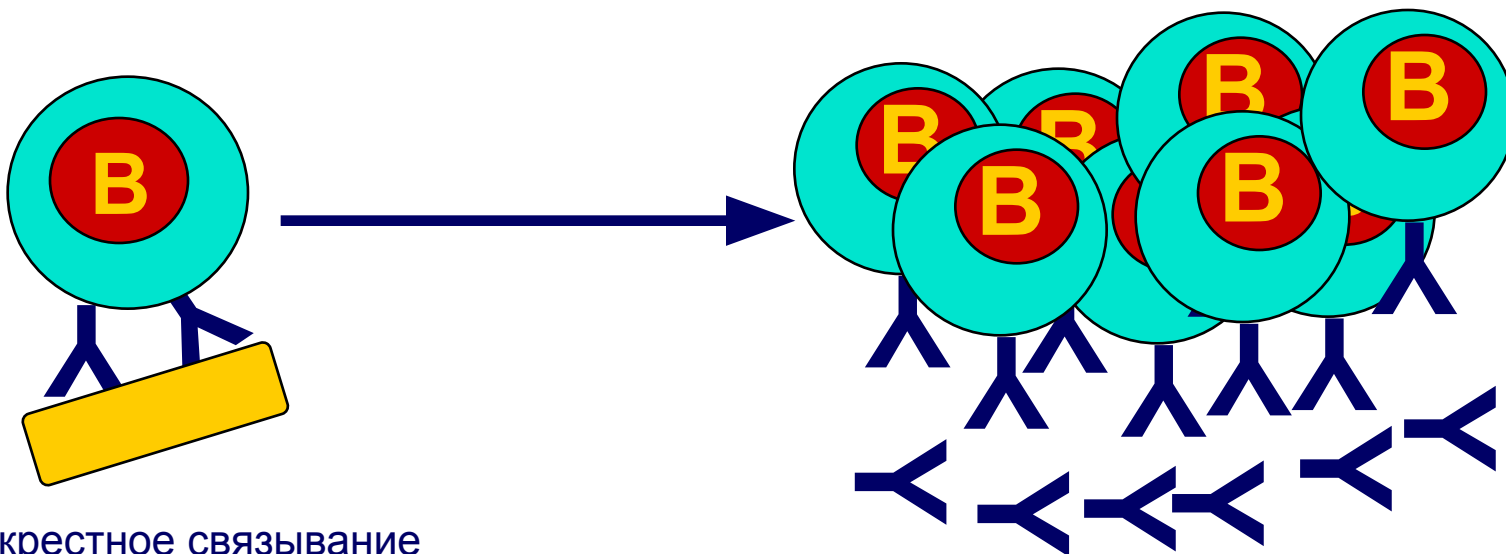


Лекция 2-б

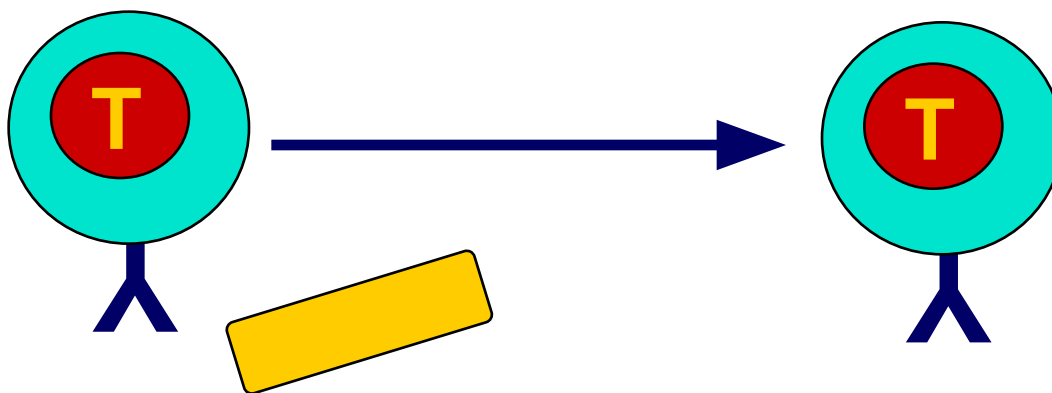
Процессинг антигенов

Т клетки не распознают нативные антигены



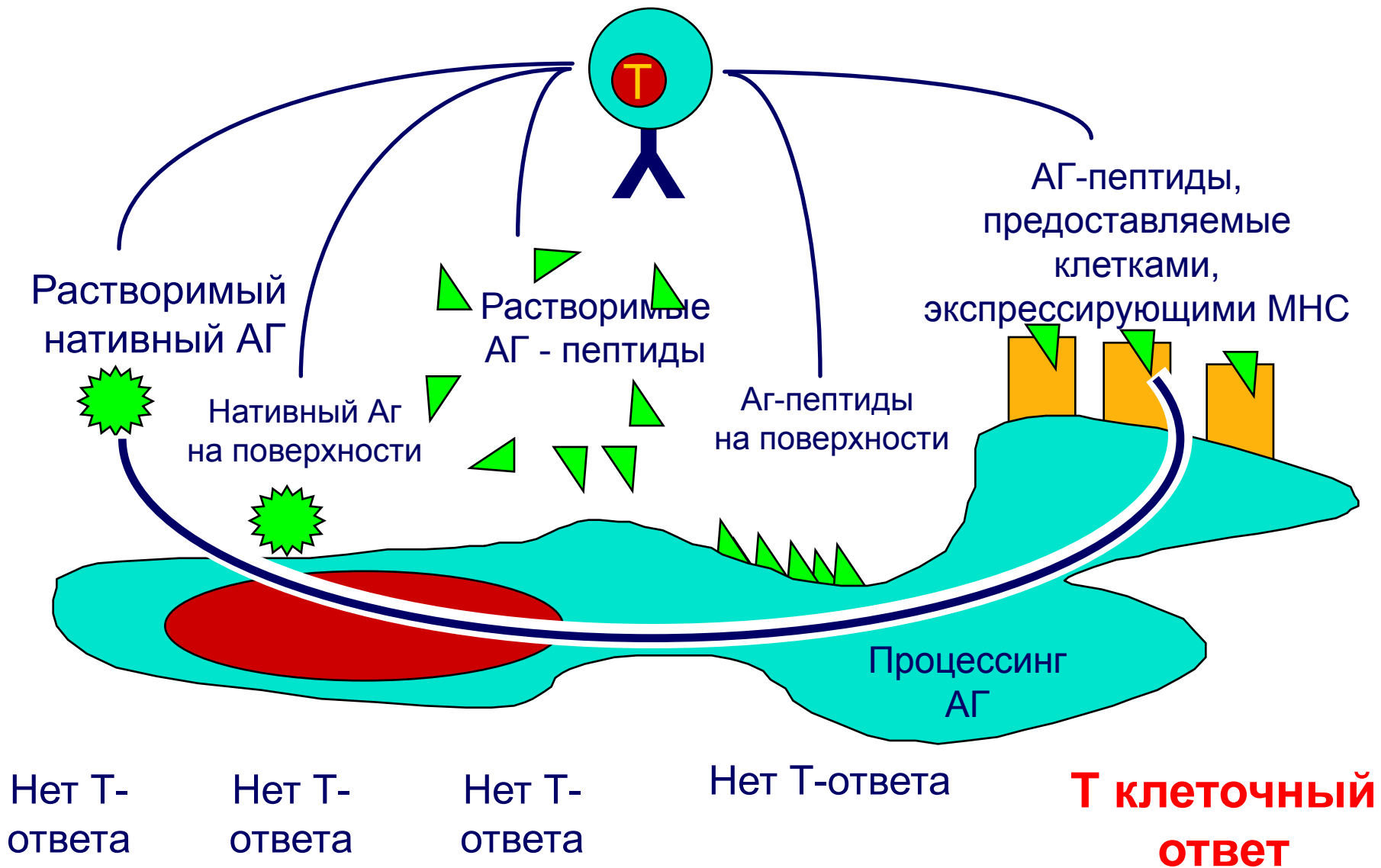
Перекрестное связывание
Ig поверхностной
мембраны

Пролиферация и
продукция антител

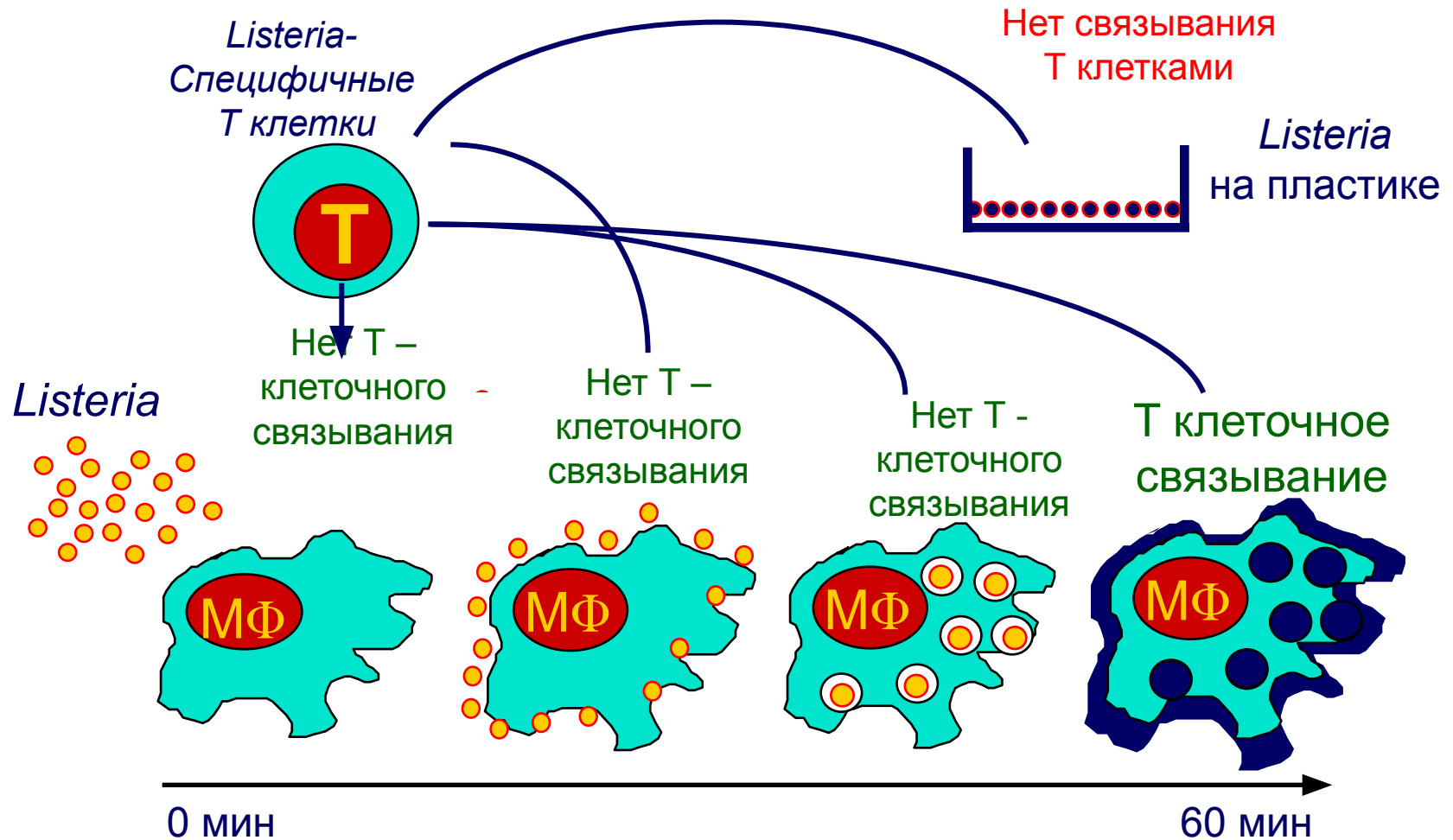


Нет пролиферации, нет
освобождения цитокинов

Антигены должны пройти процессинг, чтобы их распознали Т лимфоциты

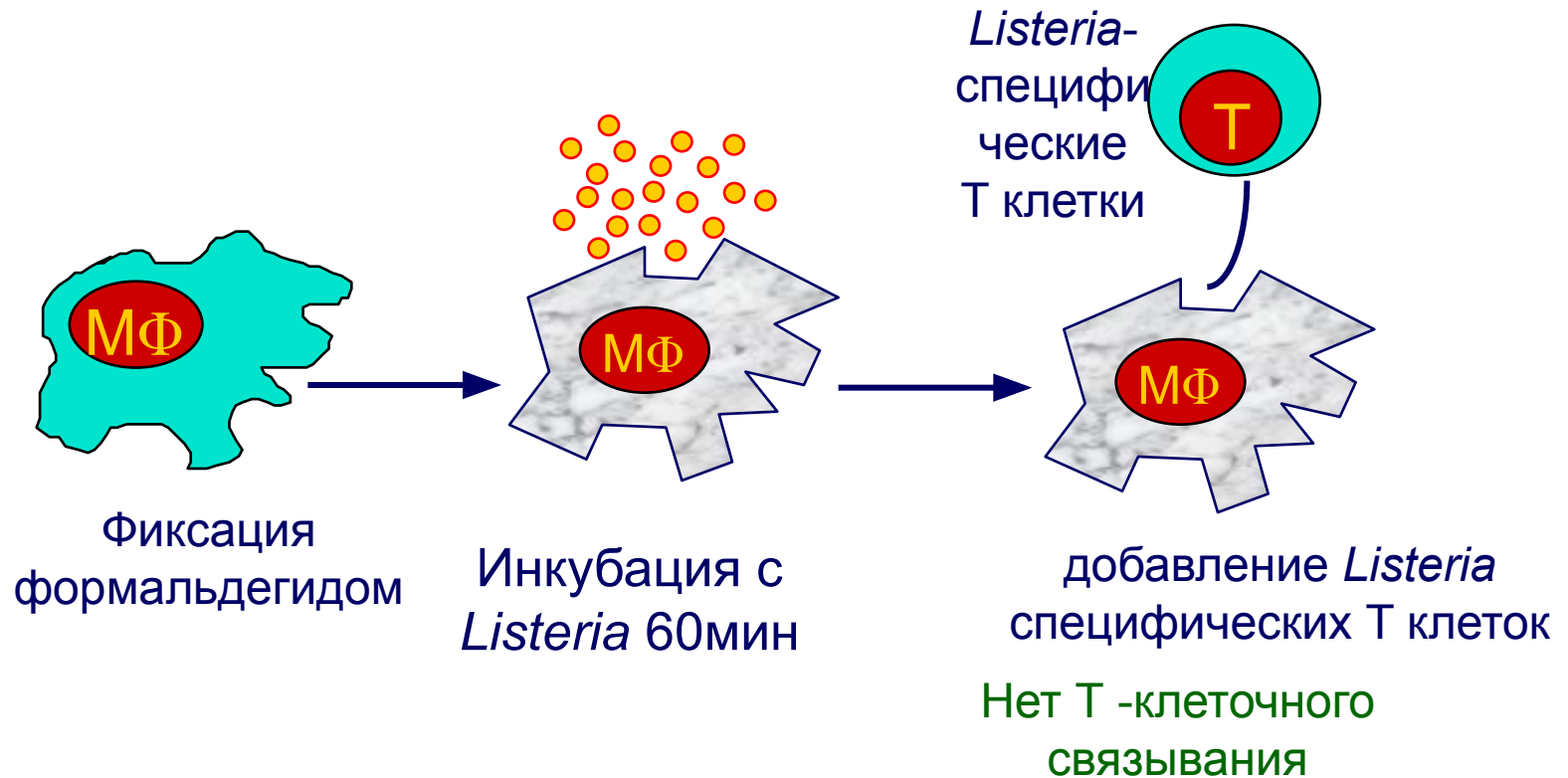


Для взаимодействия Т клеток с макрофагами необходим катаболизм антигена



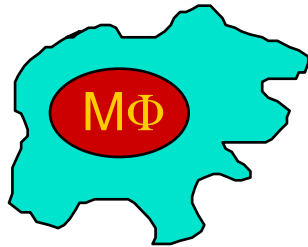
Тклетки не связываются с АПК до тех пор, пока антиген на катаболизирован

Только метаболически активные клетки могут осуществлять процессинг АГ



АПК должны быть способными к процессингу АГ

Достаточен ли только экзогенный процессинг?



- в МФ хорошо развита лизосомальная система
- МФ специализированы для движения, фагоцитоза, переваривания поглощенных частичек в лизосомальной системе

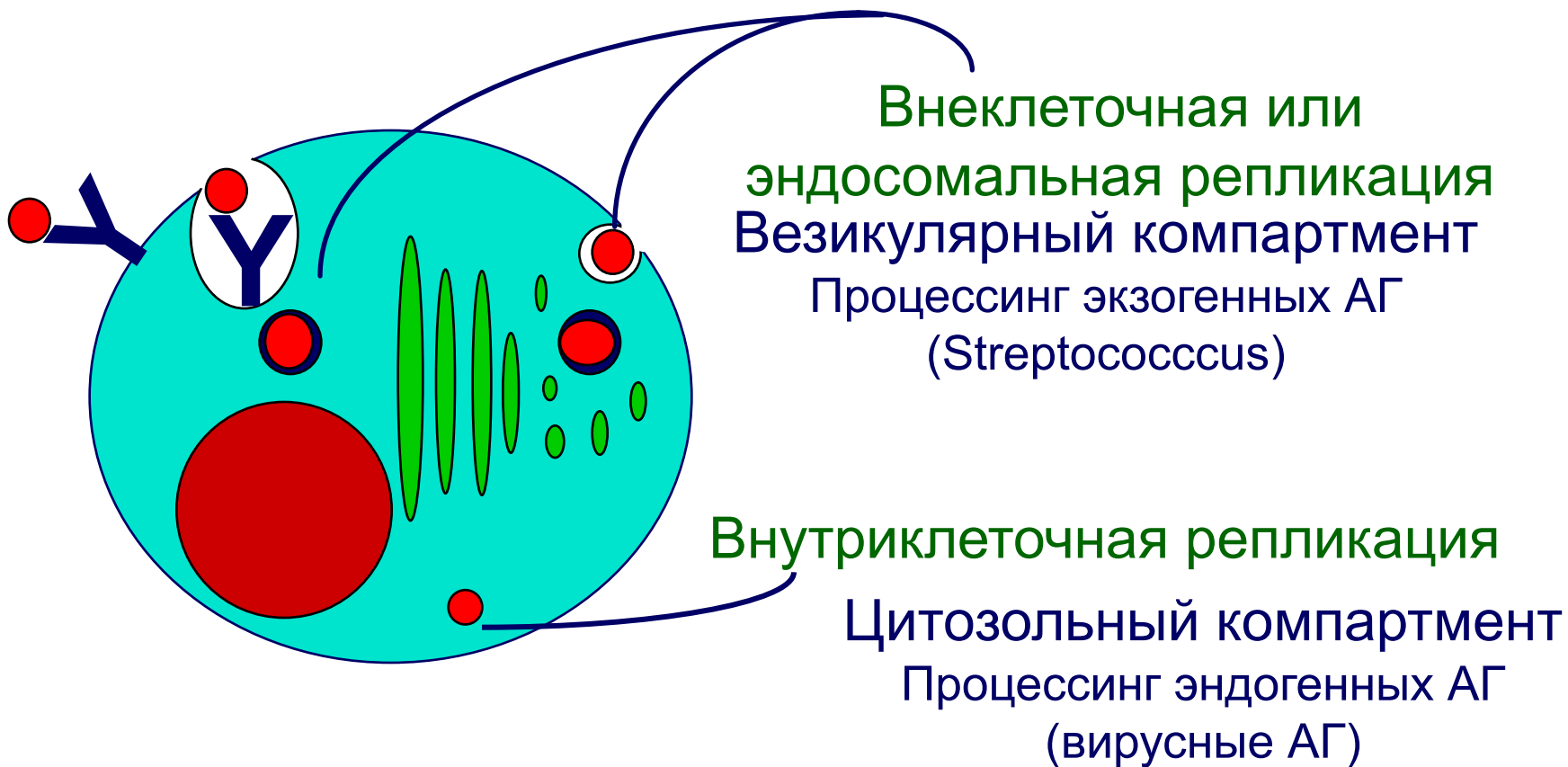
У большинства типов клеток нет такой развитой лизосомальной системы, как у МФ

НО

Вирусы могут инфицировать все типы клеток

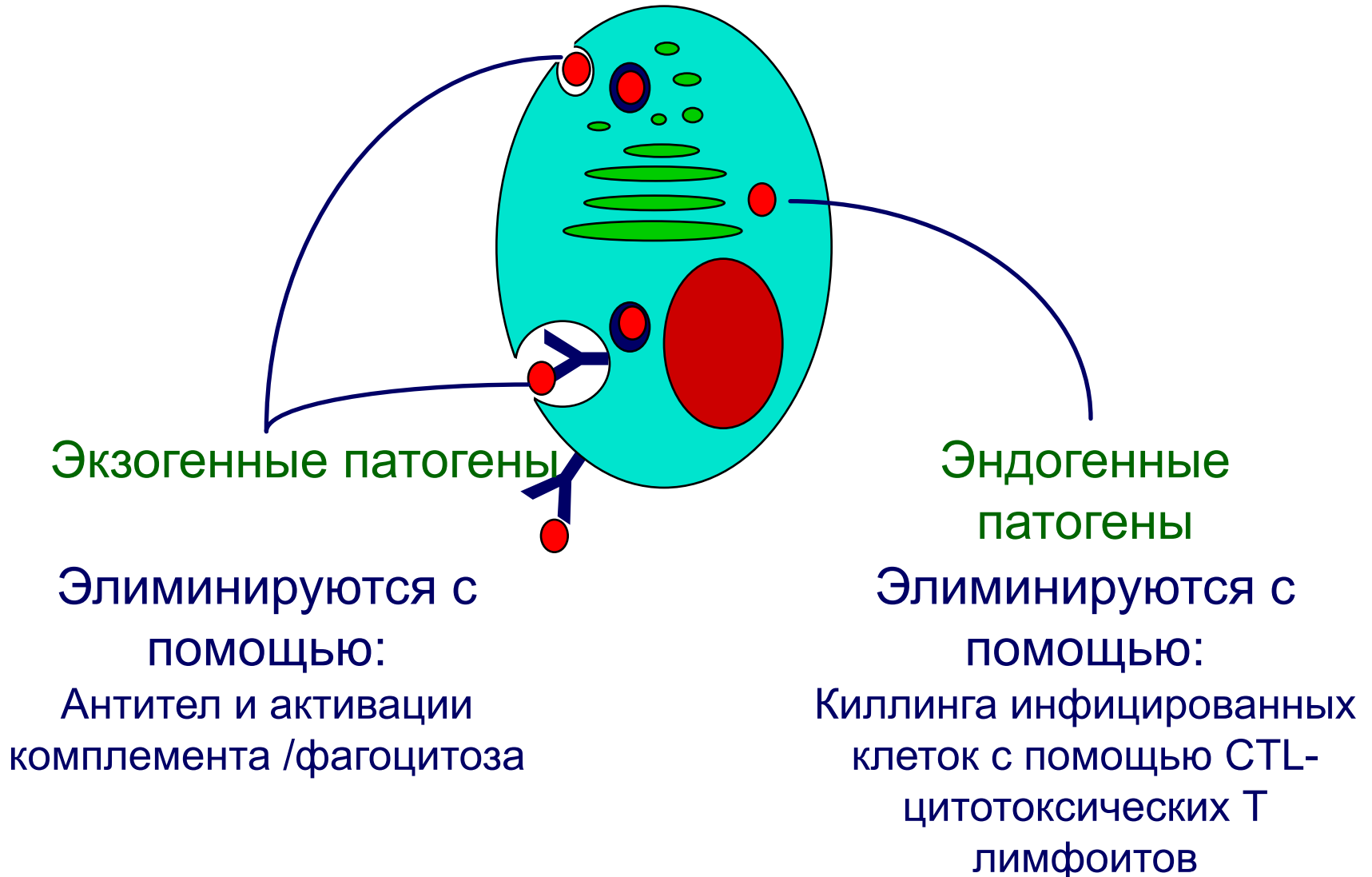
Необходимы также нелизосомальные механизмы процессинга АГ для презентации Т клеткам

Места размножения патогенов определяют тип процессинга антигенов



Используются различные механизмы процессинга АГ, чтобы Т клетки
Могли элиминировать эндогенные и экзогенные патогены

При процессинге эндогенных и экзогенных антигенов активируются разные эффекторные функции



Стадии процессинга экзогенных и эндогенных АГ

Захват

Вовлечение нативных АГ и патогенов во внутриклеточные механизмы деградации

Деградация

Частичный протеолиз антигенов до пептидов

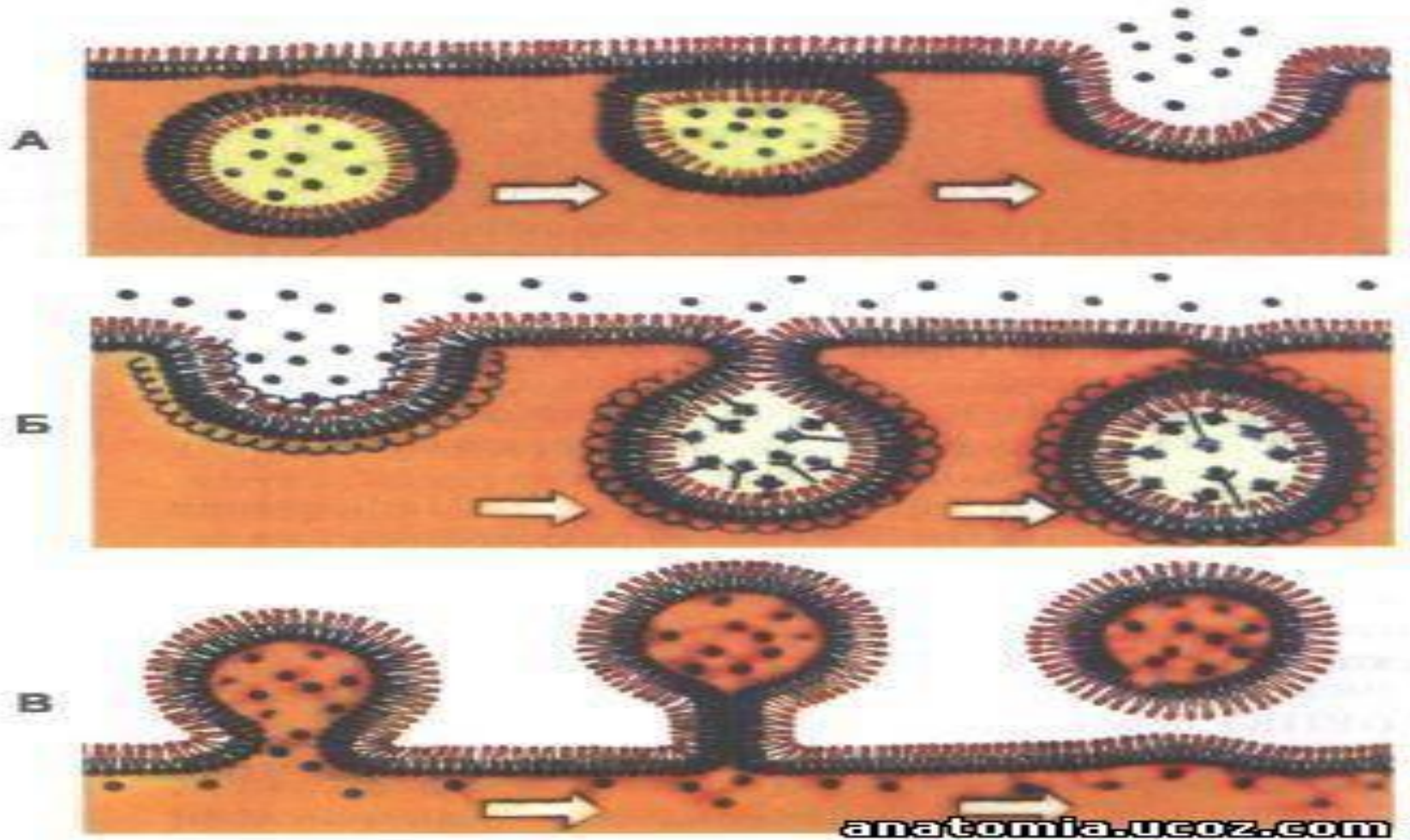
Формирование комплекса АГ-пептид - МНС

Упаковка АГ-пептида в молекулу МНС

Презентация антигенов

Транспорт и экспрессия комплекса антигенный пептид - МНС –молекула на поверхность клетки для его распознавание Т-лимфоцитами

Изменения клеточной оболочки
А - при экзоцитозе; Б - при эндоцитозе; В - при мерокринном типе секреции – почкованием



Эндоцитоз

фагоцитоз

Захват крупных частиц-
бактерий, клеток, фрагментов
поврежденных тканей

пиноцитоз

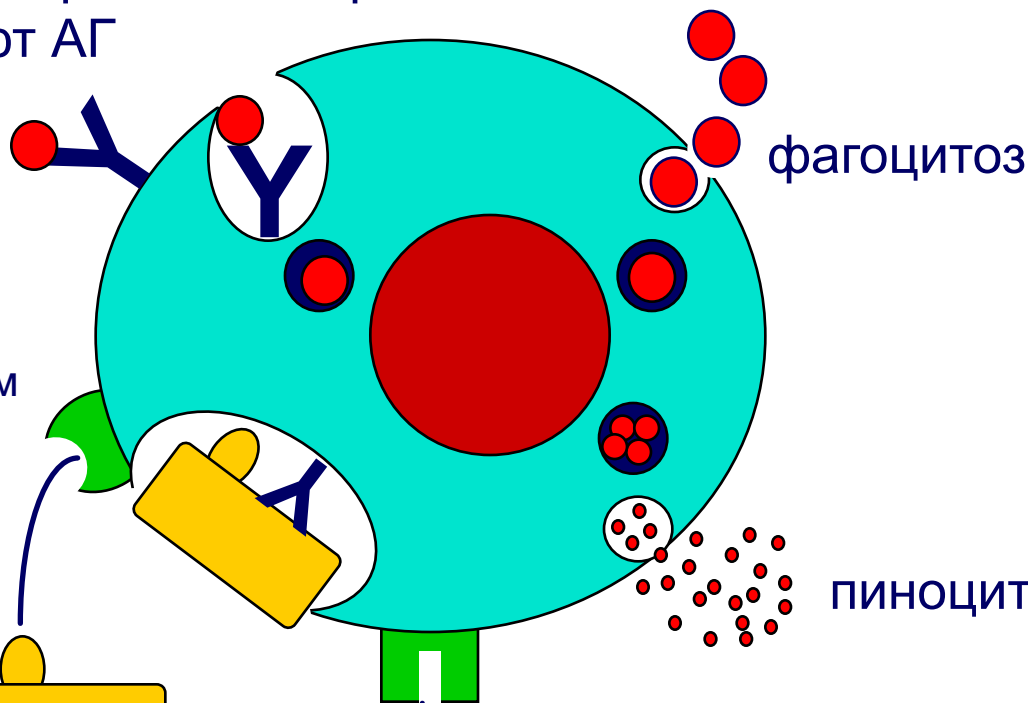
Захват и перенос в
цитоплазму небольших
пузырьков с внеклеточной
жидкостью и
микрочастицами, диаметром
100-200 мкм

АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ

Свойства	Дендритные клетки	Макрофаги	В-лимфоциты
Способ захвата антигена	Микропиноцитоз	Фагоцитоз	Эндоцитоз
Источник антигенов	Бактериальные вирусные, опухолевые антигены, аллергены	Корпускулярные антигены, внутриклеточные и внеклеточные паразиты	Растворимые антигены, токсины, вирусы
Локализация	Лимфоидная ткань, соединительная ткань, эпителий	Лимфоидная ткань, соединительная ткань, серозные полости	Лимфоидная ткань, периферическая кровь

Захват экзогенных антигенов: механизмы

Ig –рецепторы на мембране
связывают АГ



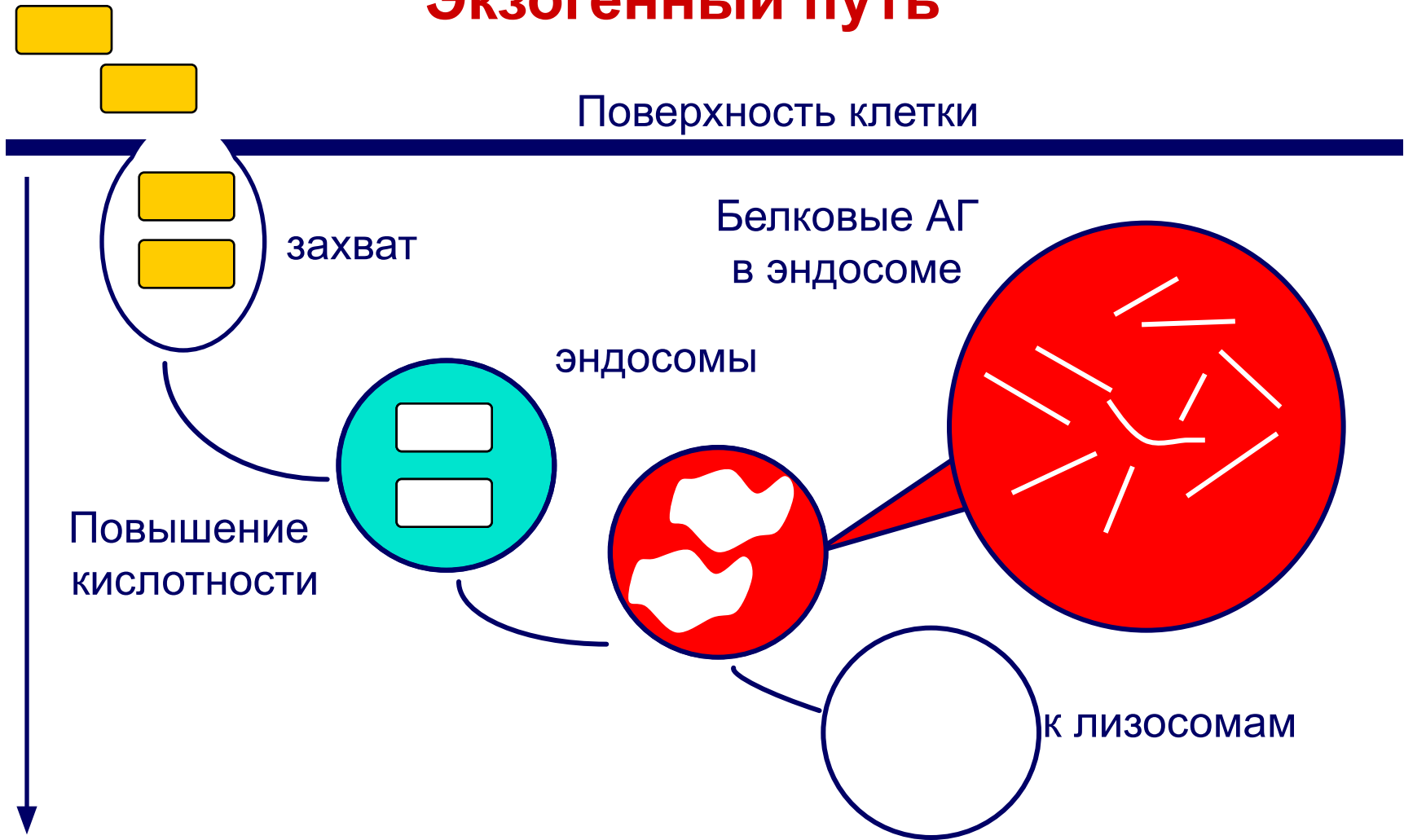
фагоцитоз

Рецепторы к компонентам
комплемента
опосредуют фагоцитоз

ПИНОЦИТОЗ

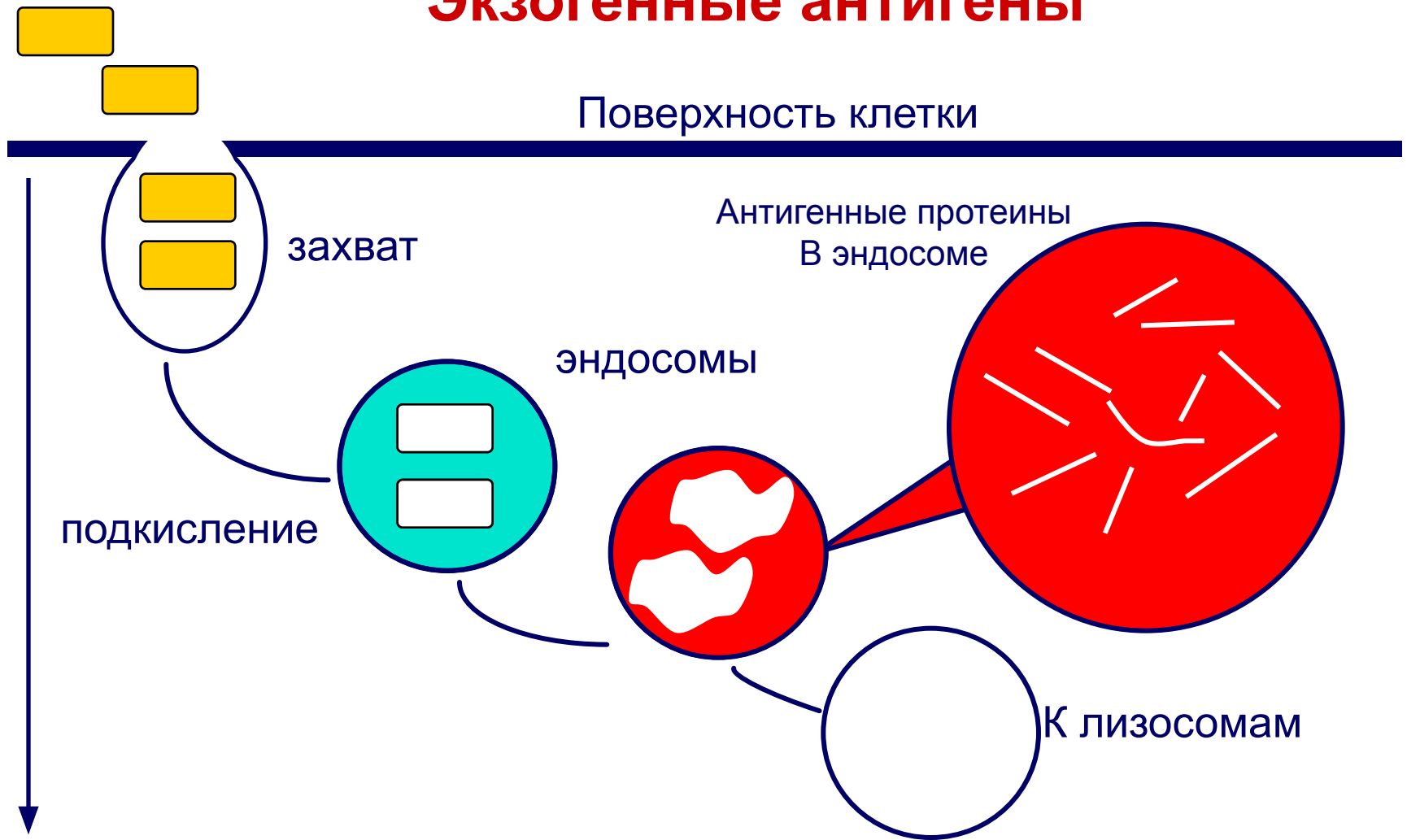
Fc рецепторы опосредуют
фагоцитоз

Экзогенный путь



катепсины В, D и L - протеазы, активирующиеся при снижении pH
Протеазы образуют примерно 24- аминокислотные пептиды из АГ

Экзогенные антигены

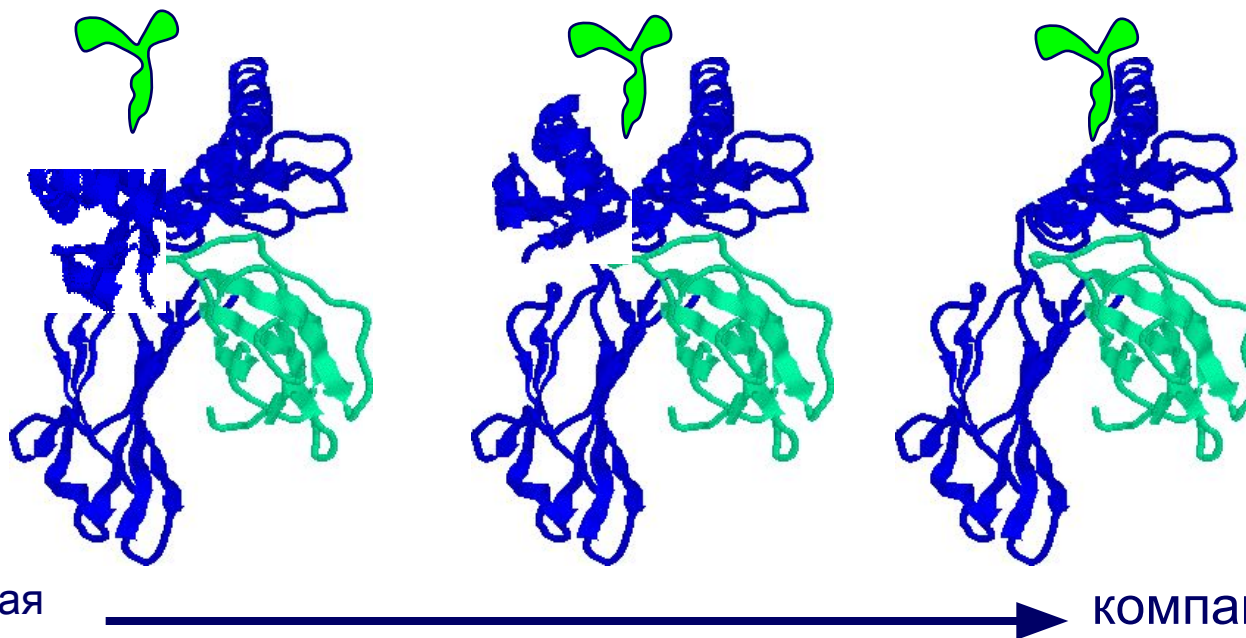


Катепсины В, Ди L протеазы активируются при снижении рН

Протеазы образуют из АГ пептиды длиной ~24 аминокислот
Лекарства, повышающие рН в эндосомах, ингибируют процессинг АГ

Гибкость сайта связывания с АГ-пептидом в молекулах МНС

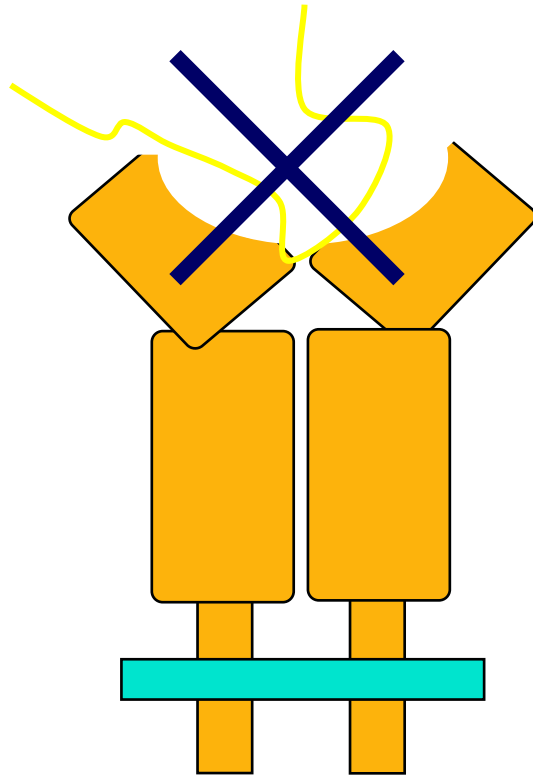
В молекулах МНС есть сайты связывания с пептидами, которые в незрелых молекулах МНС – гибкие, подвижные



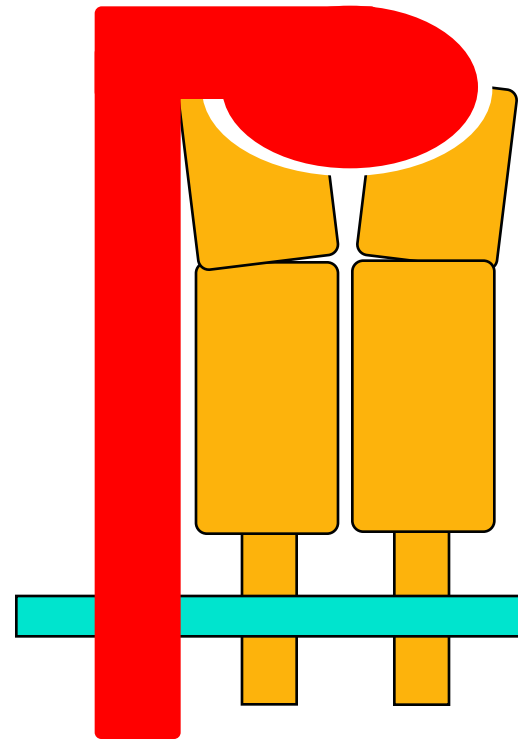
На ранних стадиях созревания молекул МНС II класса структура еще гибкая, размытая, не компактная

Созревание МНС II класса и инвариантная цепь

В ЭПР

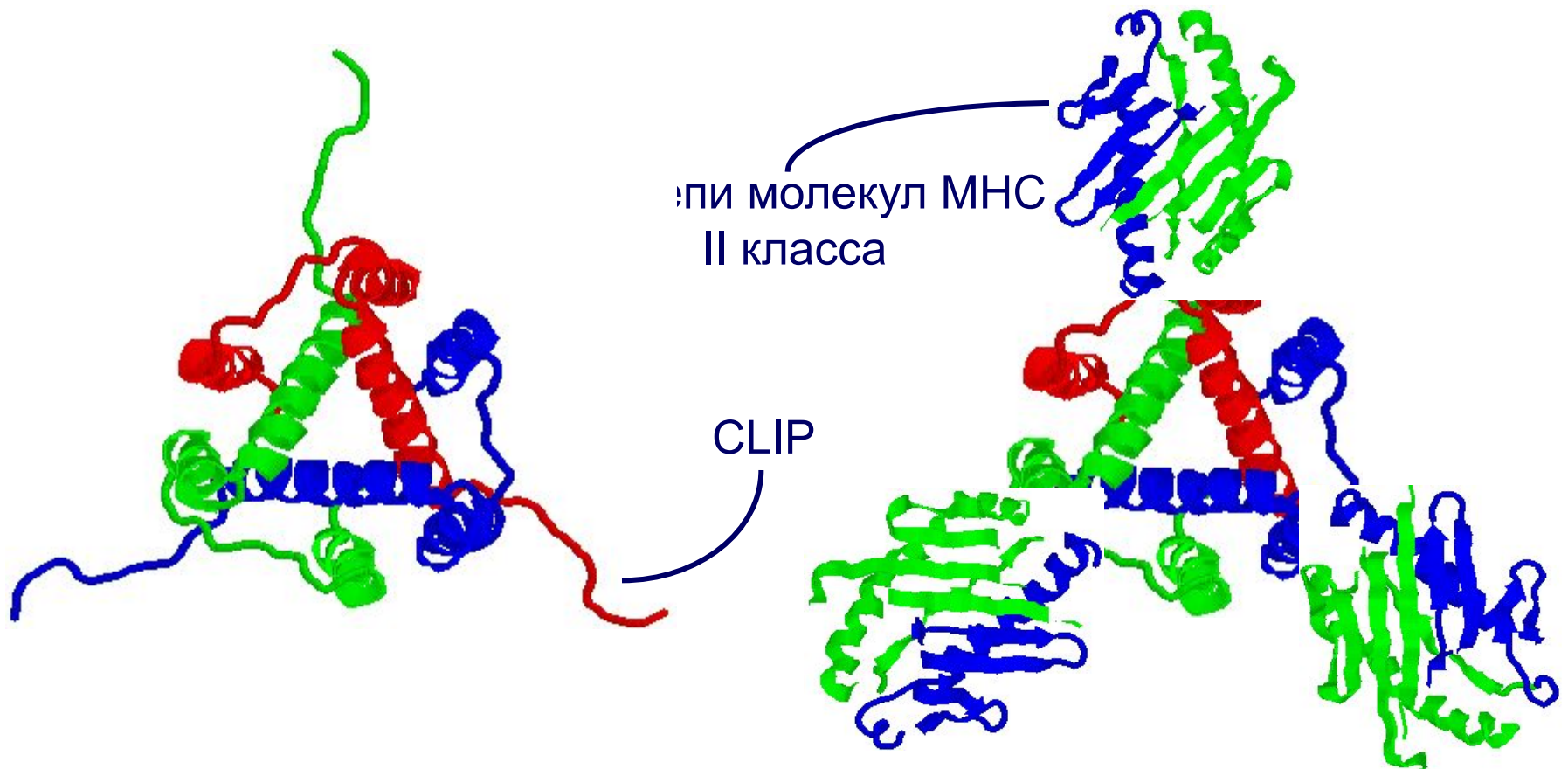


Необходимо предотвратить связывание с незрелыми молекулами МНС синтезируемых ауто - белков



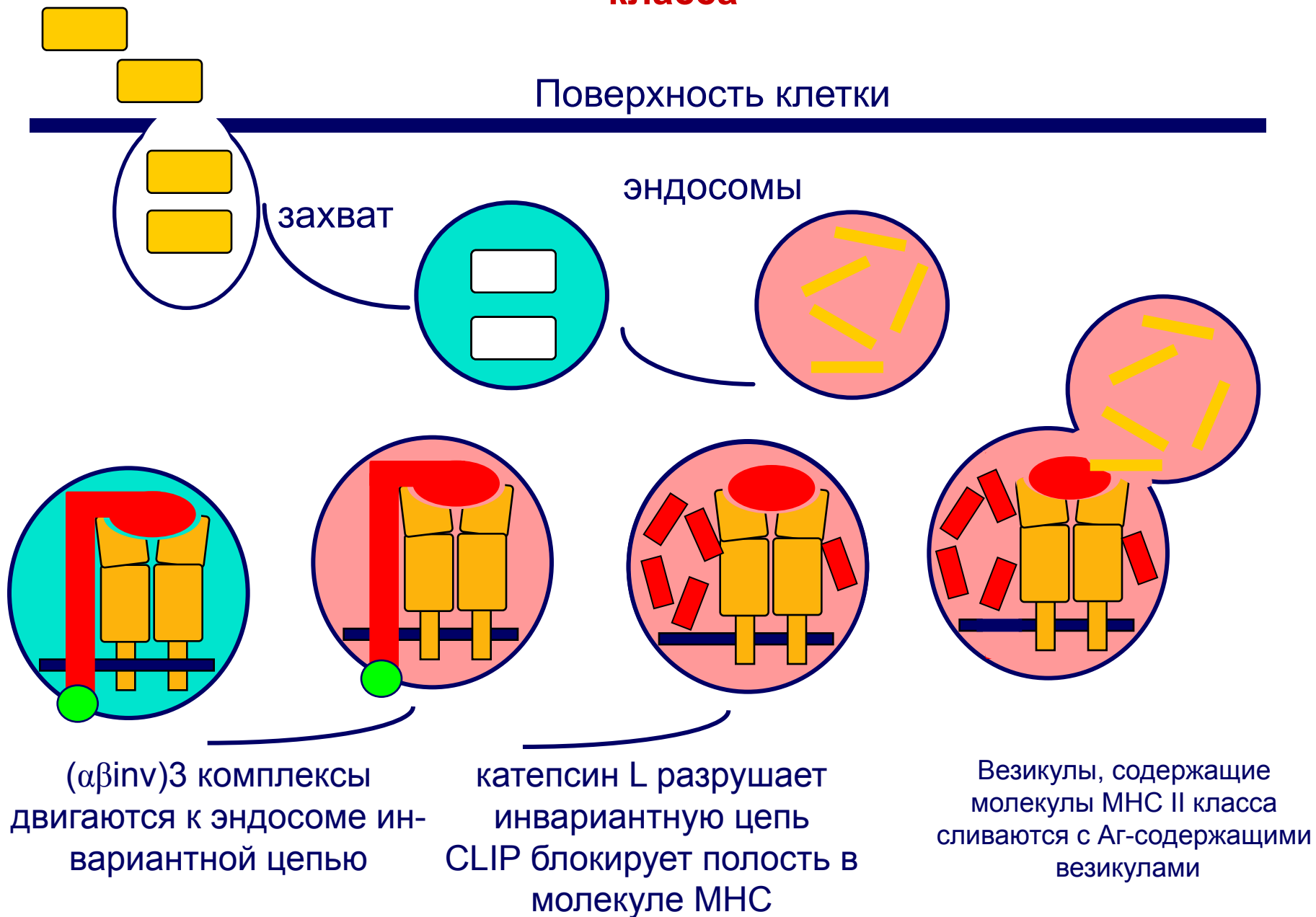
Инвариантная цепь стабилизирует молекулы МНС II класса с помощью нековалентной связи с незрелыми молекулами МНС II класса, в результате чего формируется нековалентный комплекс

CLIP – пептид инвариантной цепи

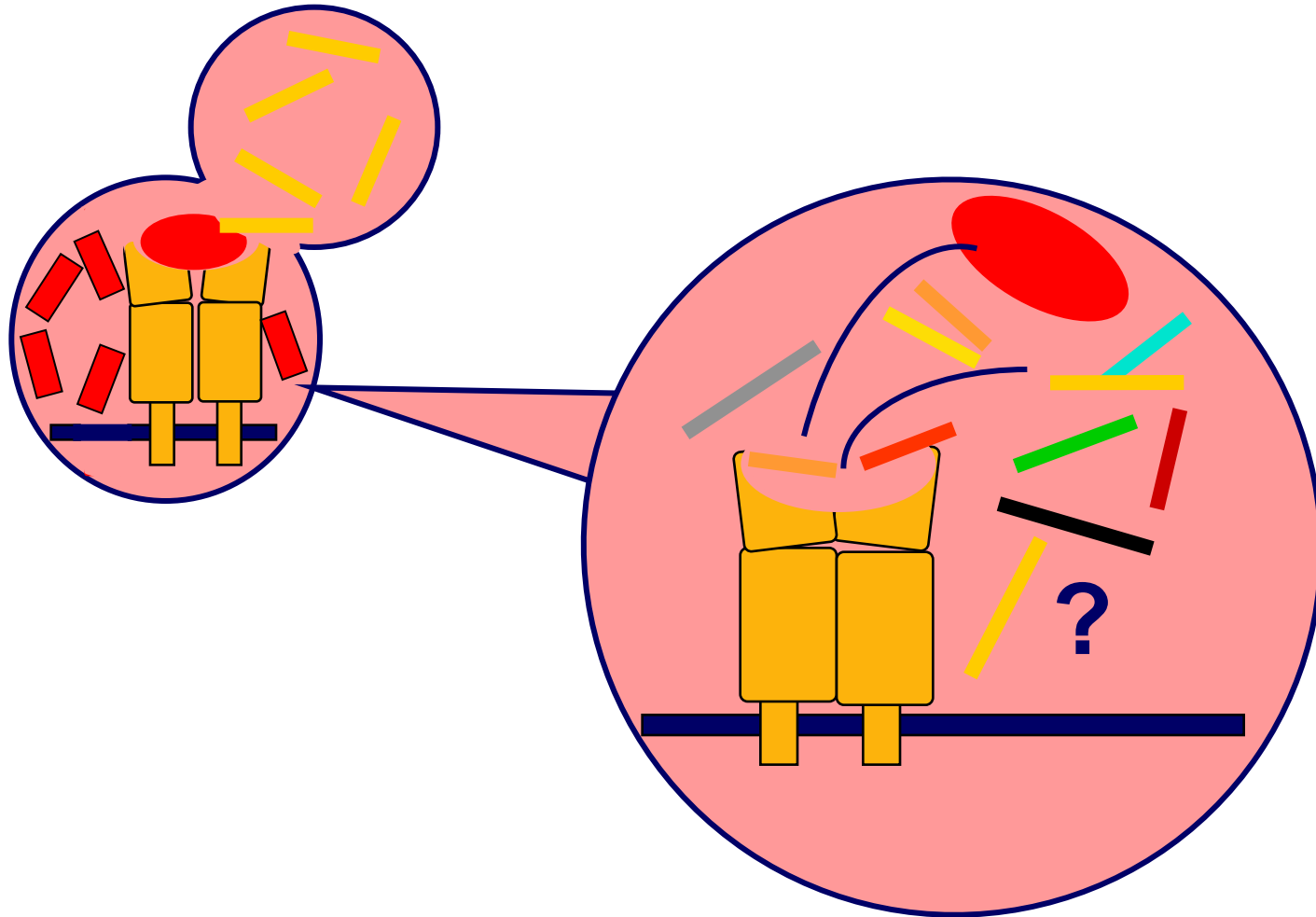


Пептид инвариантной цепи блокирует сайт связывания в молекуле МНС
Этот пептид называется Class II associated Invariant chain Peptide
(CLIP)

CLIP – пептид, связанный с инвариантной цепью молекулы МНС II класса



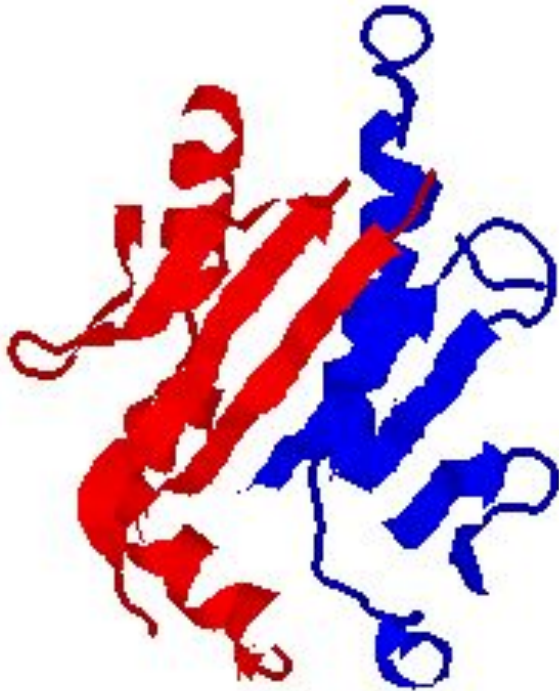
Удаление CLIP



Каким образом АГ- пептид связывается с сайтом связывания?

Конкуренция между большим числом пептидов

HLA-DM помогает в удалении CLIP



HLA-DM

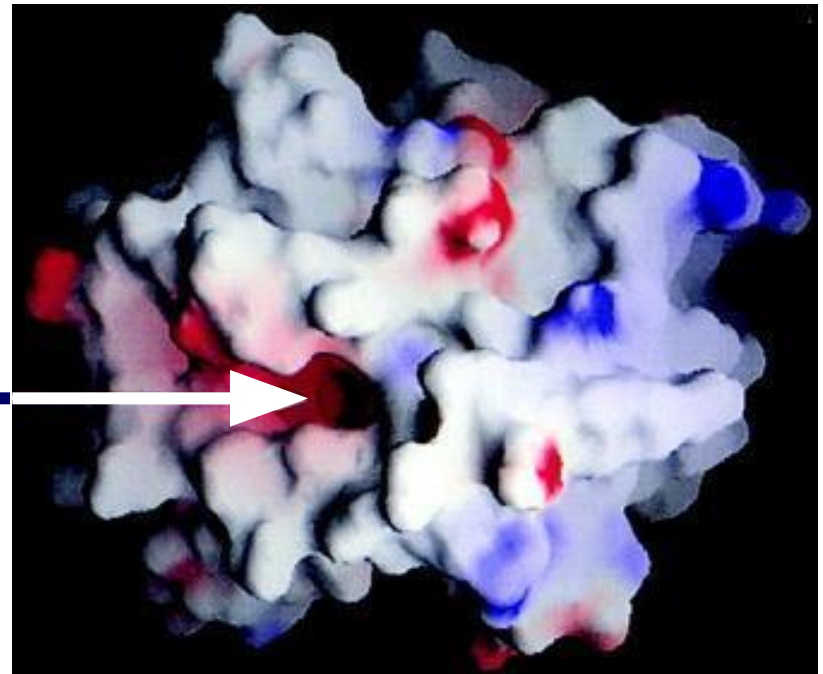


HLA-DR

HLA-DM: кристаллизируется без пептида в полости – пространство в полости становится очень маленьким

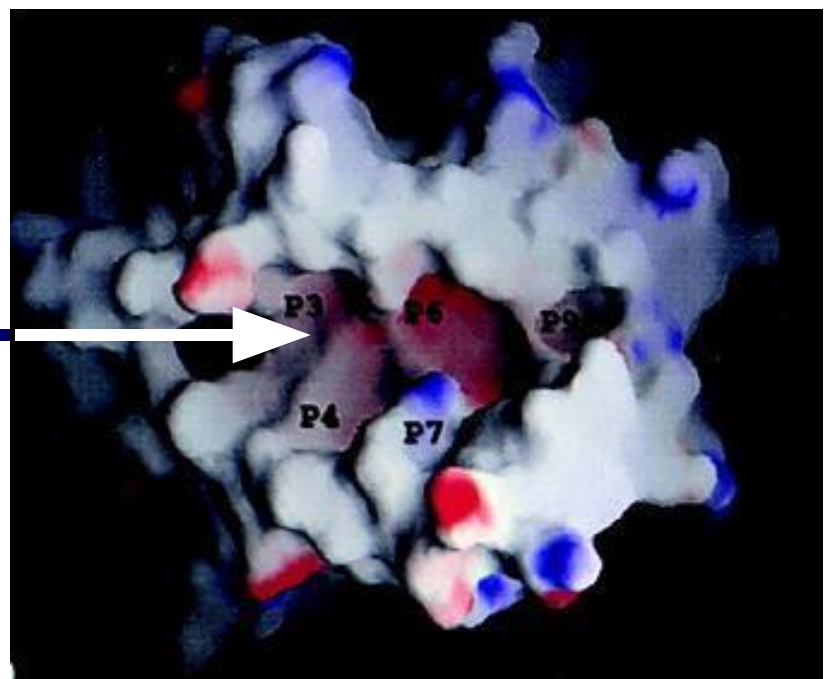
HLA-DM

Этот карман –загружен
– он
недоступен для АГ- пептида



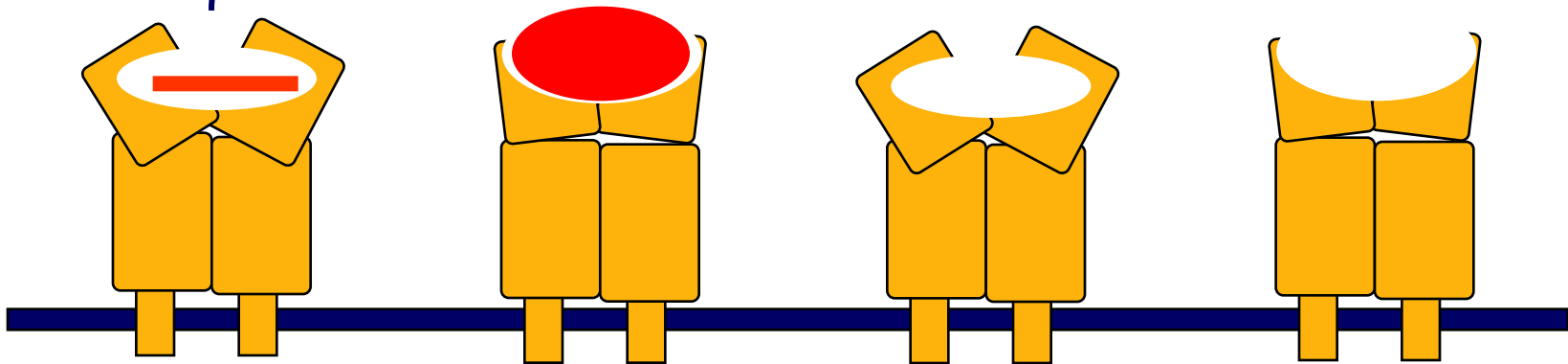
HLA-DR

Множество
карманов
в полости
свободны для упаковки в них АГ
пептида



Поверхностная экспрессия комплекса МНС II - антигенный пептид

Вынос на поверхность клетки ($t_{1/2} = 50$ часов)



Посылаются в лизосомы для разрушения

В МНС компартменте происходит сортировка комплексов МНС – антигенный пептид либо для поверхностной экспрессии либо для последующего разрушения в лизосомах

Процессинг эндогенных антигенов

Захват

Антиген / патоген уже находится внутри клетки

Деградация

протеолитическая деградация в цитоплазме

Формирование комплекса антиген-МНС

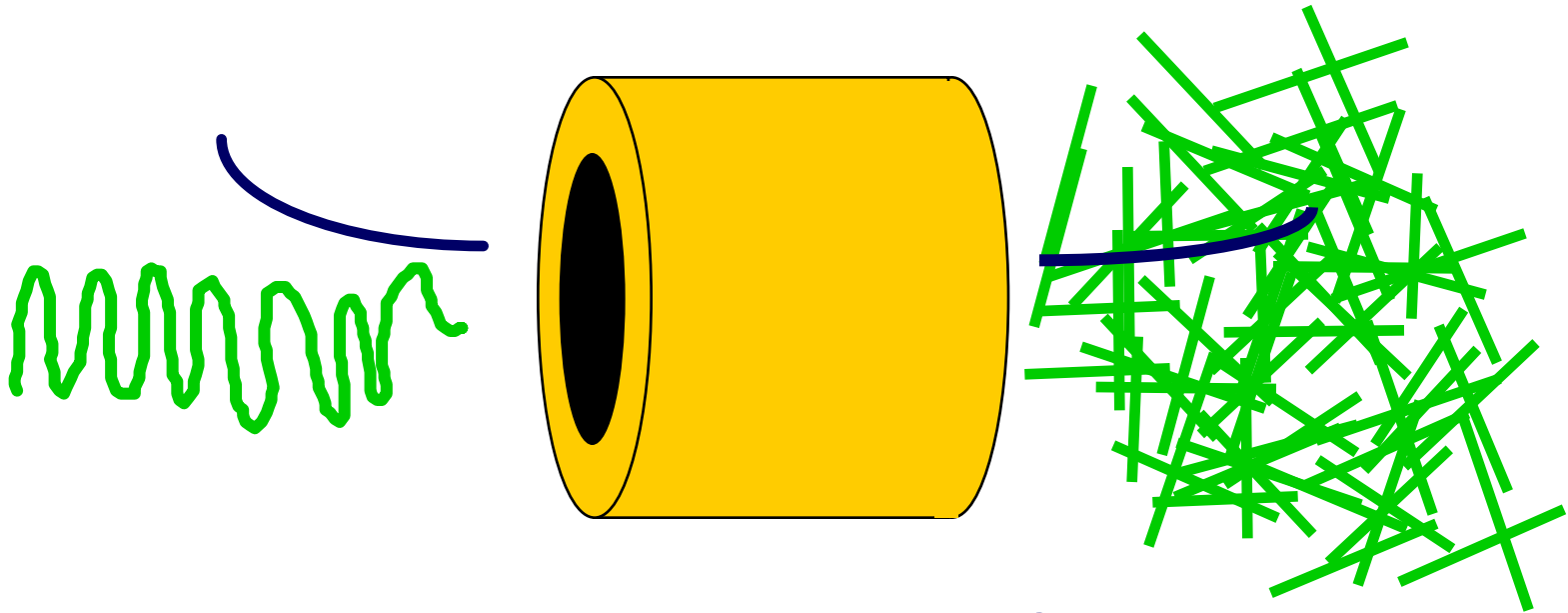
Упаковка АГ в молекулы МНС I класса отличается от процесса упаковки АГ в молекулы МНС II класса

Презентация

Транспорт и экспрессия комплексов антиген-МНС на поверхность клетки для распознавания Т лимфоцитами

Разрушение в протеосоме

Цитоплазматические клеточные белки, включая чужеродные белки, постоянно разрушаются мультикаталитическими протеазами (n=28)

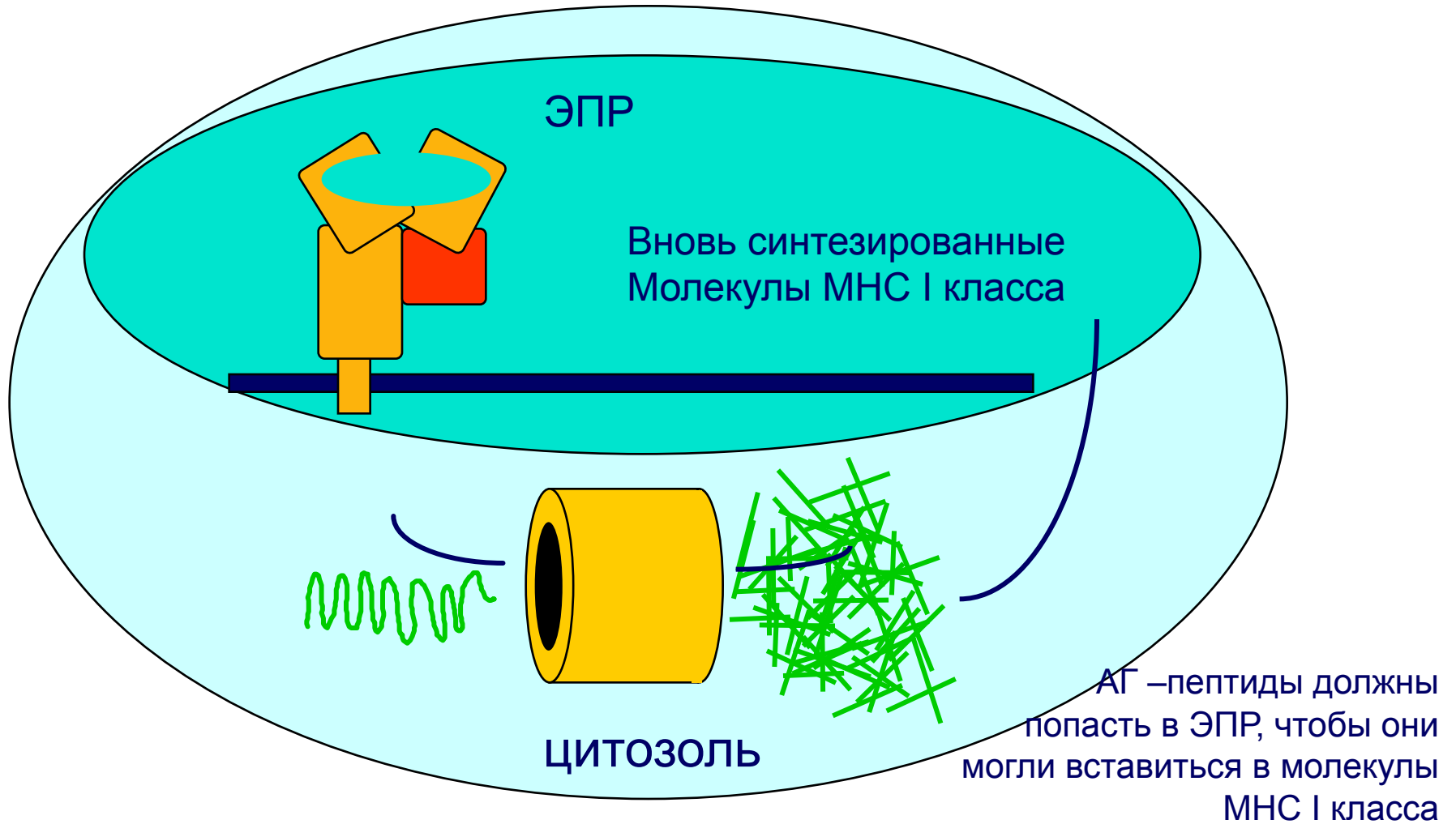


Компоненты протеосом включают MECL-1, LMP2, LMP7
Эти компоненты индуцируются IFN- γ и становятся компонентами ,
проявляющими протеолитические свойства.

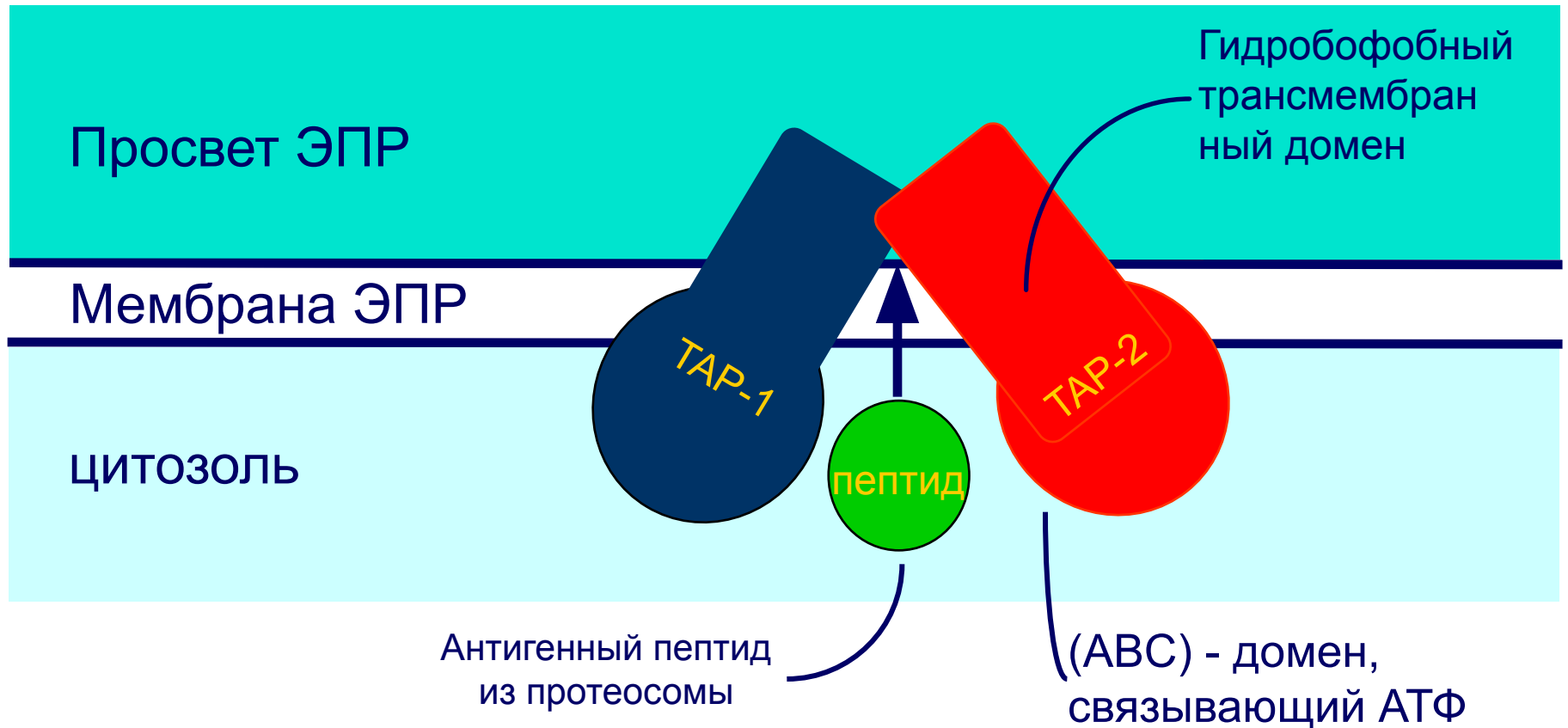
LMP2 и 7 кодированы в MHC

В протеосоме рвутся протеины после гидрофобных и основных аминокислот, пептиды освобождаются в цитоплазму

**Антигенные пептиды, образующиеся в цитоплазме,
физически отделены от вновь образующихся молекул МНС I
класса**

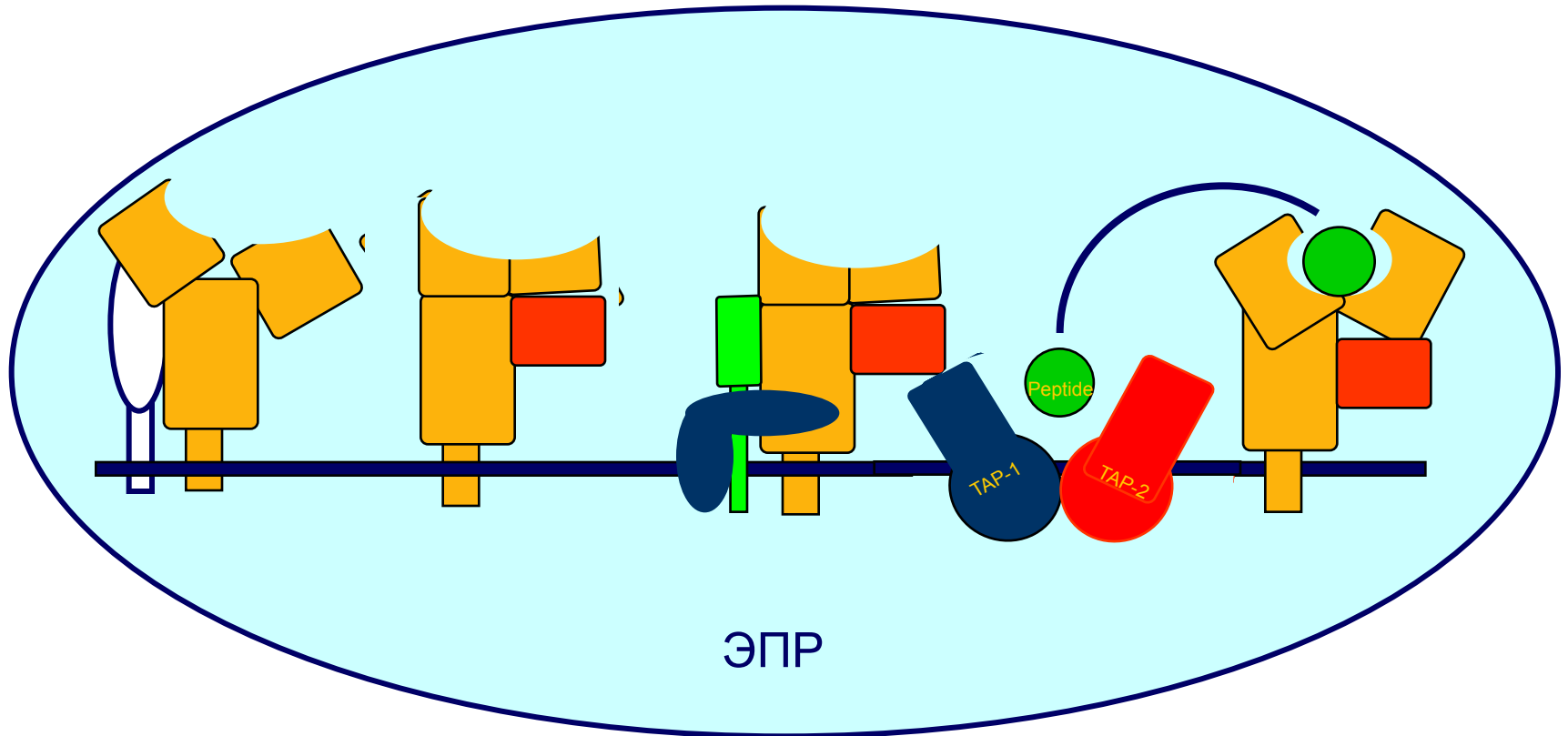


TAP 1 и 2 - транспортные белки, связанные с процессингом антигена
(Transporters associated with antigen processing – TAP)



Транспортный белок переносит преимущественно фрагменты, содержащие >8 аминокислотных остатков гидрофобным С-остатком

Созревание молекул МНС I класса



калнексин
Связан с
 α цепью молекулы
МНС I класса,
до тех пор, пока
 β 2-М не свяжется

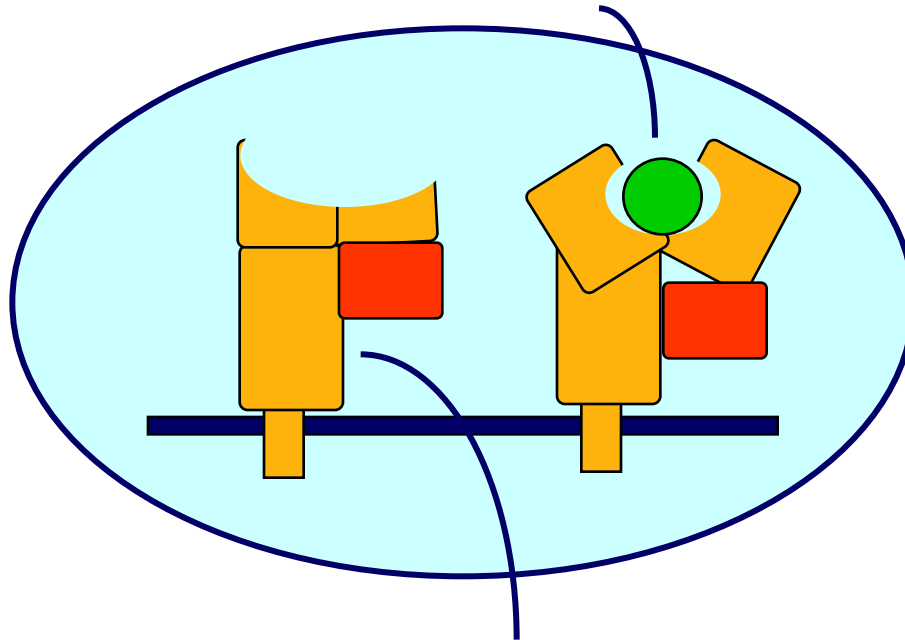
β 2-М
связывает
ся и
стабилизи
рует МНС

тапасин, калретикулин,
TAP 1 и 2 образуют
комплекс с МНС

Цитоплазматические
пептиды погружаются
в молекулу МНС, и
структура становится
компактной

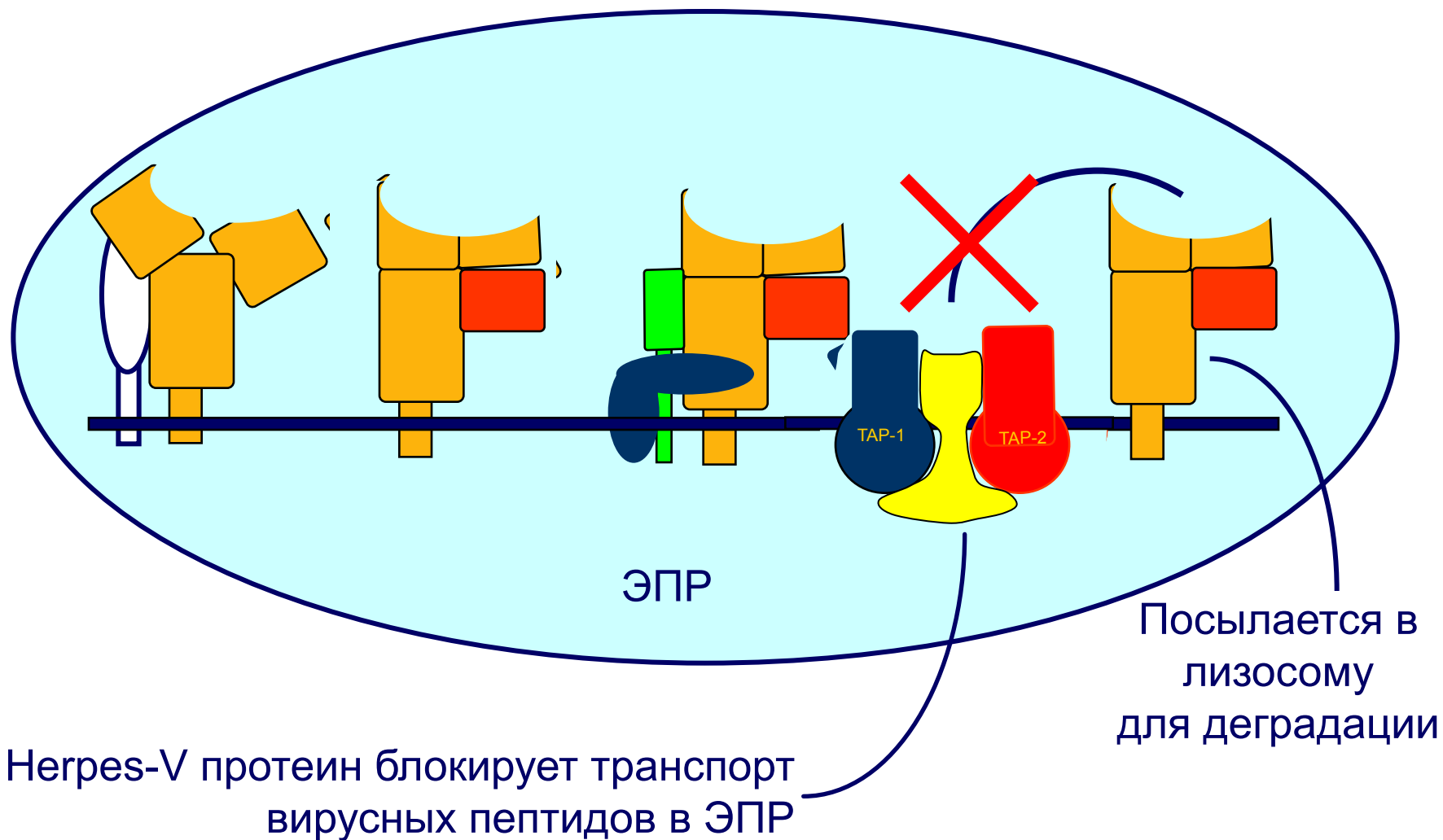
МНС I класса:

Вынос на поверхность клетки



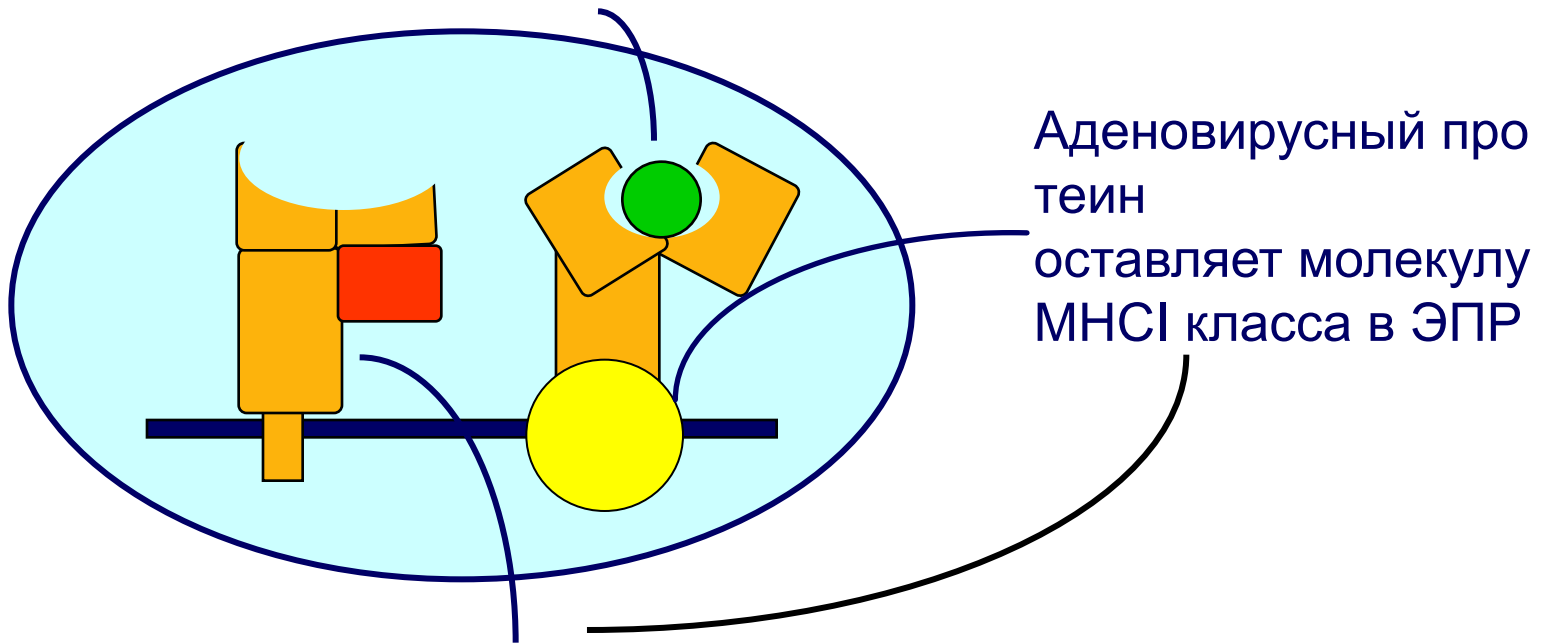
Посылается в лизосому на деградацию

Нарушение иммунного ответа путем влияния на процессинг эндогенных антигенов



Нарушение иммунного ответа путем влияния на процессинг эндогенных антигенов

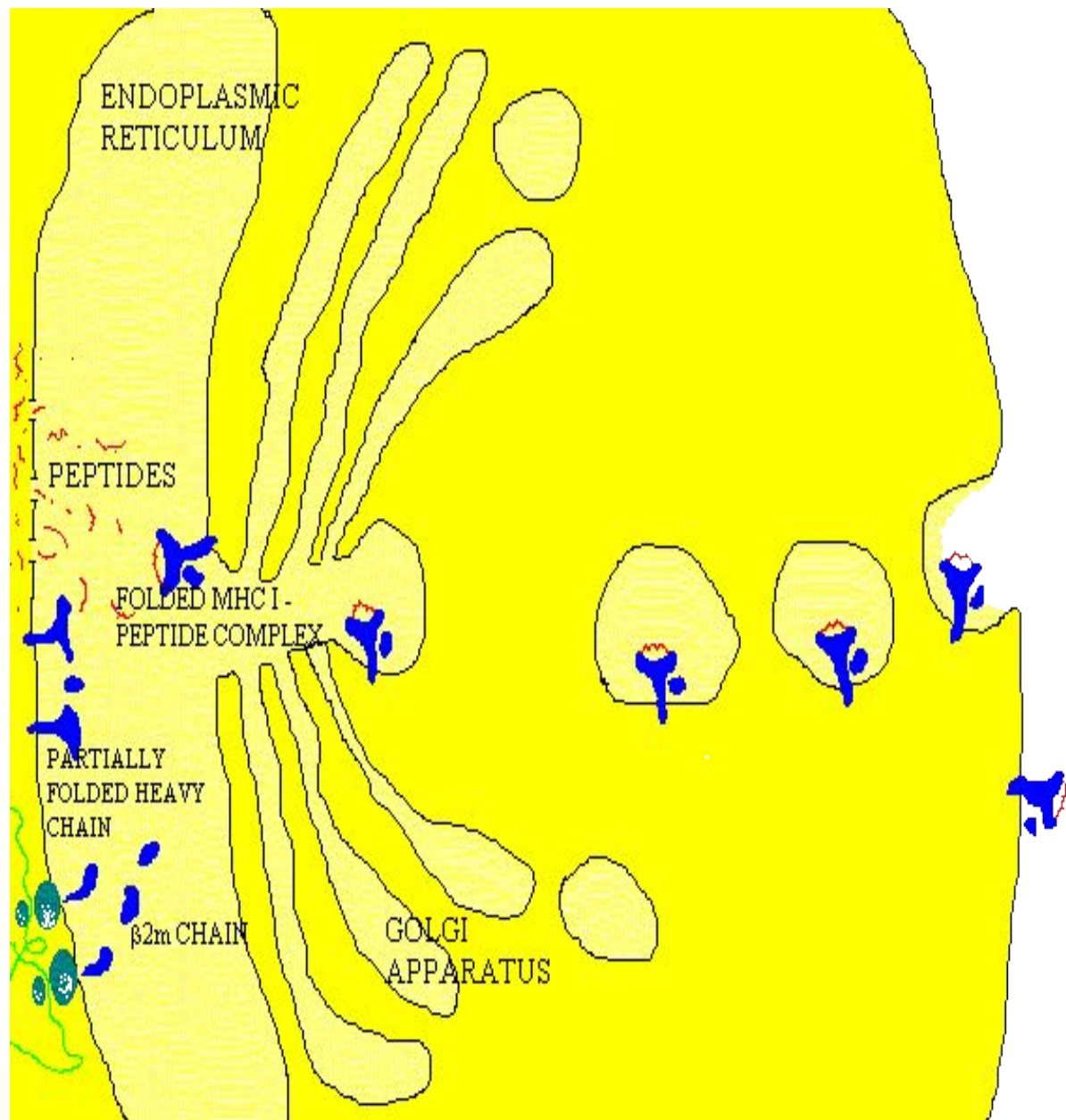
Нормальное экспортирование на клеточную поверхность



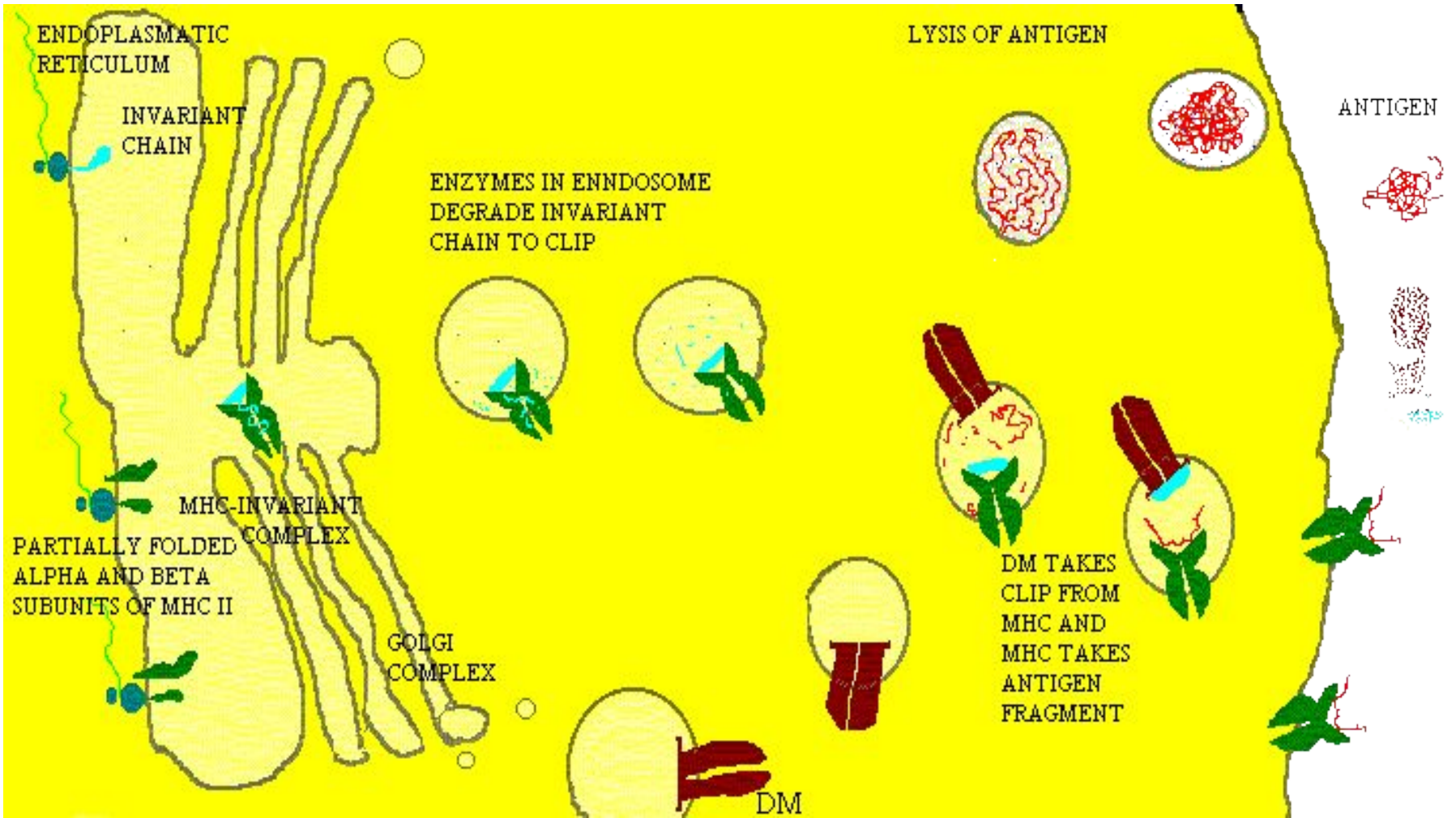
Заключение

- Т и В клетки распознают антигены по - разному
- Перед тем, как Т–лимфоцит распознает АГ, АГ должен быть катаболизирован
- В результате процессинга АГ образуются АГ – пептиды
- Механизм процессинга АГ зависит от компартмента, в котором патоген размножается
- Процессинг экзогенных АГ происходит в лизосомах
- Процессинг эндогенных АГ происходит в протеосомах
- При процессинге как экзогенных, так и эндогенных АГ, существуют этапы захвата, деградации АГ, формирование комплекса Аг-пептида с МНС –молекулами, презентация комплекса
- Патогены могут подавлять иммунный ответ, нарушая процессинг антигенов

*В любой ядерной
клетке антигены
после
фрагментирования на
олигопептиды
транспортируются в
ЭПР, где они
связываются с
субъединицами
МНС I молекул.
Образовавшийся
комплекс через
аппарат Гольджи
попадает на
наружную мембрану,
где презентруется Т
киллерам*



Субъединицы МНС-II молекул сразу после образования соединяются в ЭПР с инвариантной цепью (IC), препятствующей ассоциации МНС-II с эндогенными антигенами. Проходя через Комплекс Гольджи, IC редуцируется до КЛИПА. Внутри эндосом DM обменивается с МНС КЛИПОМ, освобождая МНС-II для связывания с переваренными в фагосомах до олигопептидов экзогенными антигенами. Затем комплекс МНС-II-олигопептид транспортируется на наружную мембрану для презентации Т-хелперам



Костимуляция

- Процесс презентации антигенов сопровождается костимуляцией в результате взаимодействия молекул и их лигандов, экспрессирующихся на поверхностных мембранах антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов.

Ко-стимулирующие молекулы

