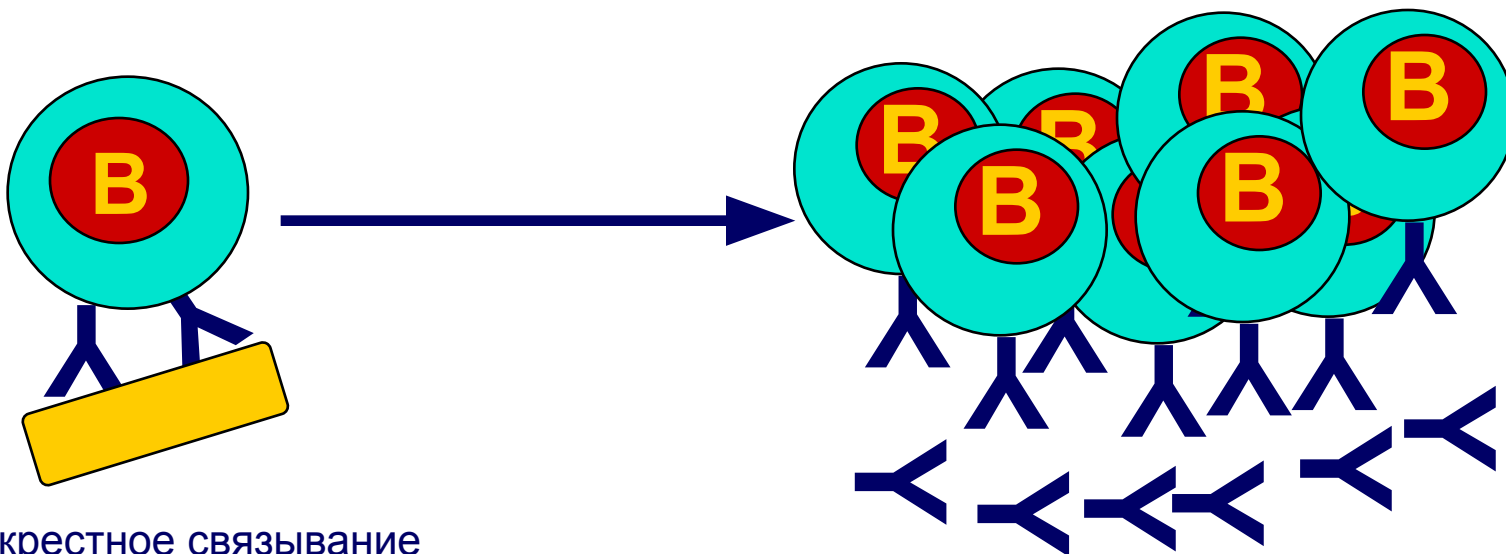


## **Лекция 2-б**

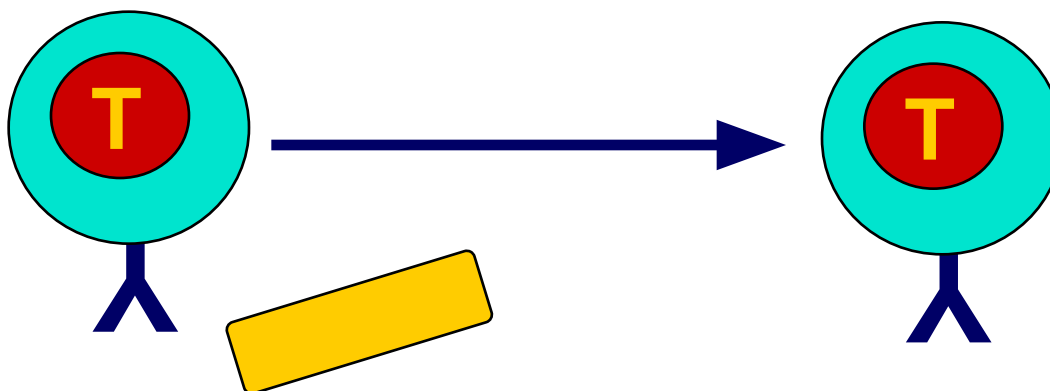
# **Процессинг антигенов**

## Т клетки не распознают нативные антигены



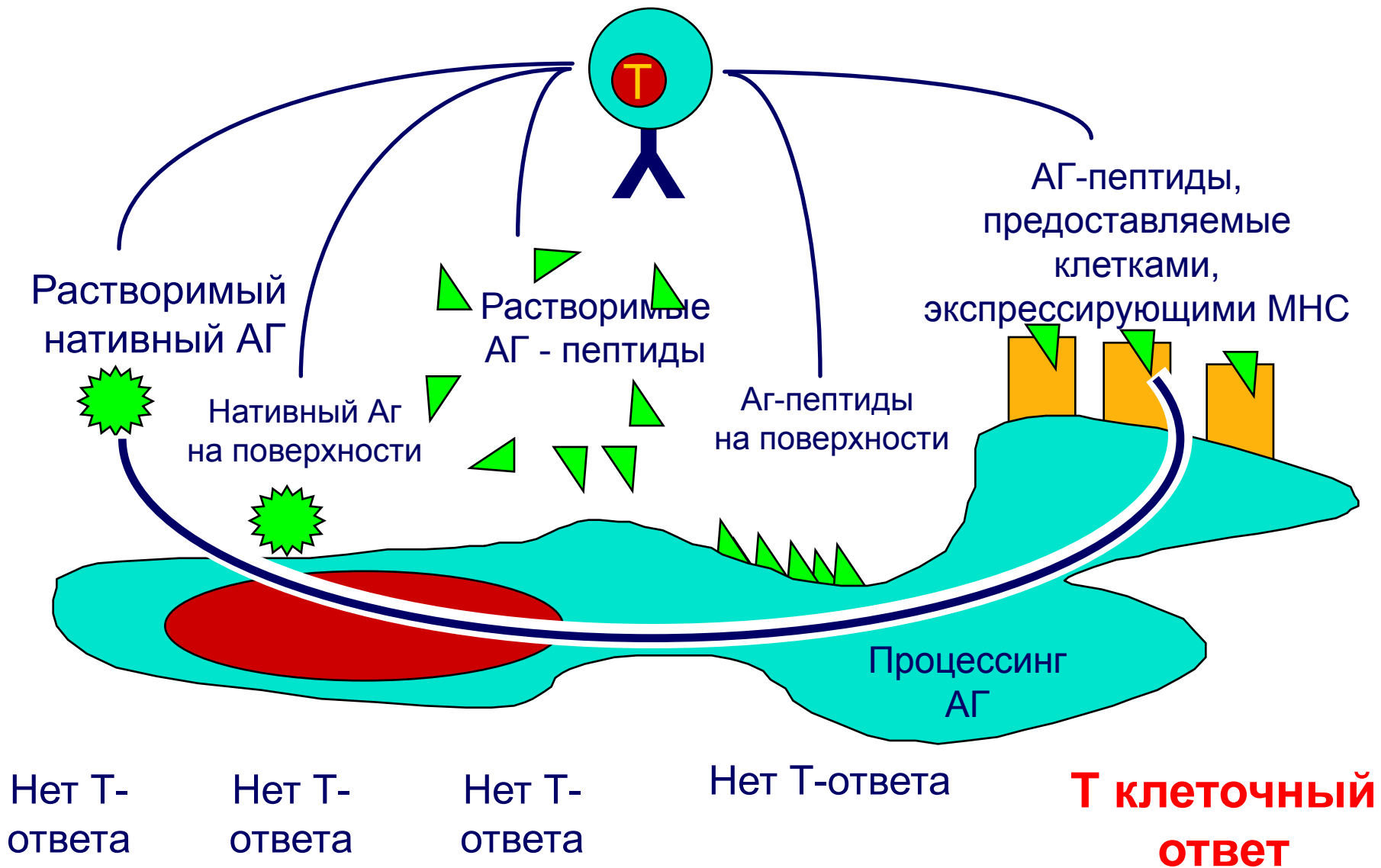
Перекрестное связывание  
Ig поверхностной  
мембраны

Пролиферация и  
продукция антител

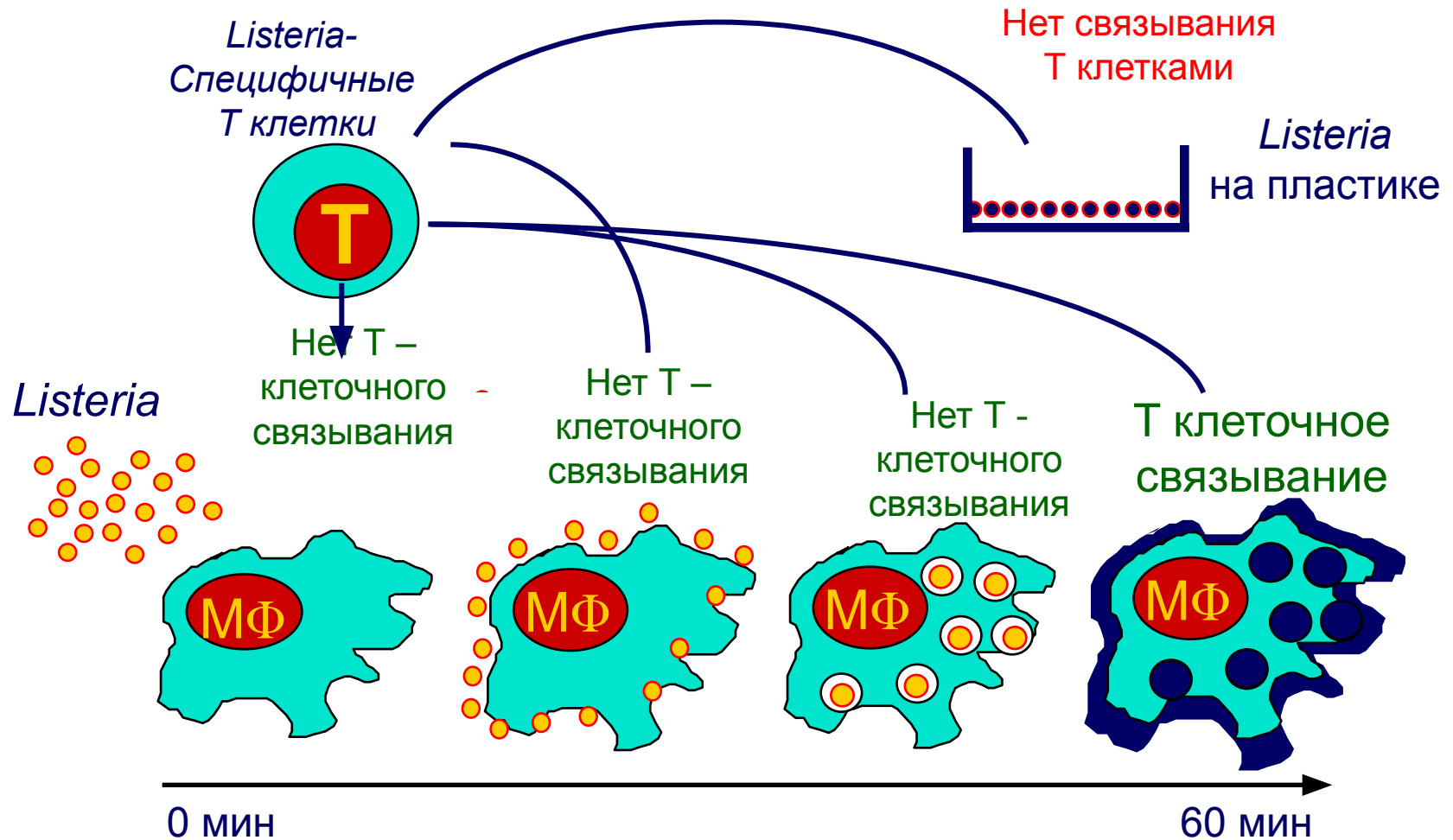


Нет пролиферации, нет  
освобождения цитокинов

# Антигены должны пройти процессинг, чтобы их распознали Т лимфоциты

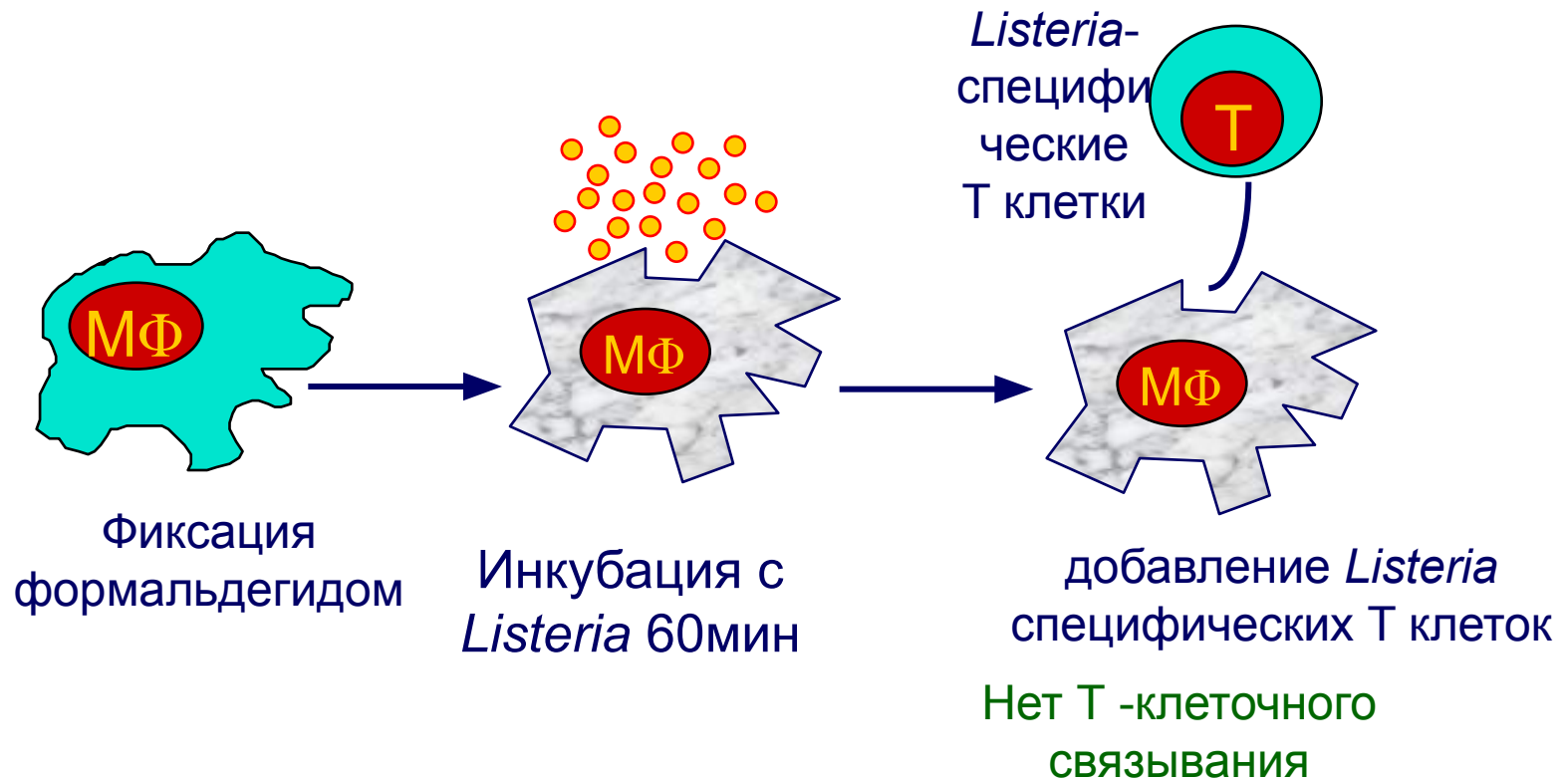


# Для взаимодействия Т клеток с макрофагами необходим катаболизм антигена



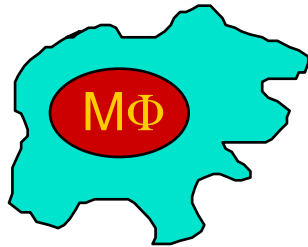
Тклетки не связываются с АПК до тех пор, пока антиген на катаболизирован

# 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

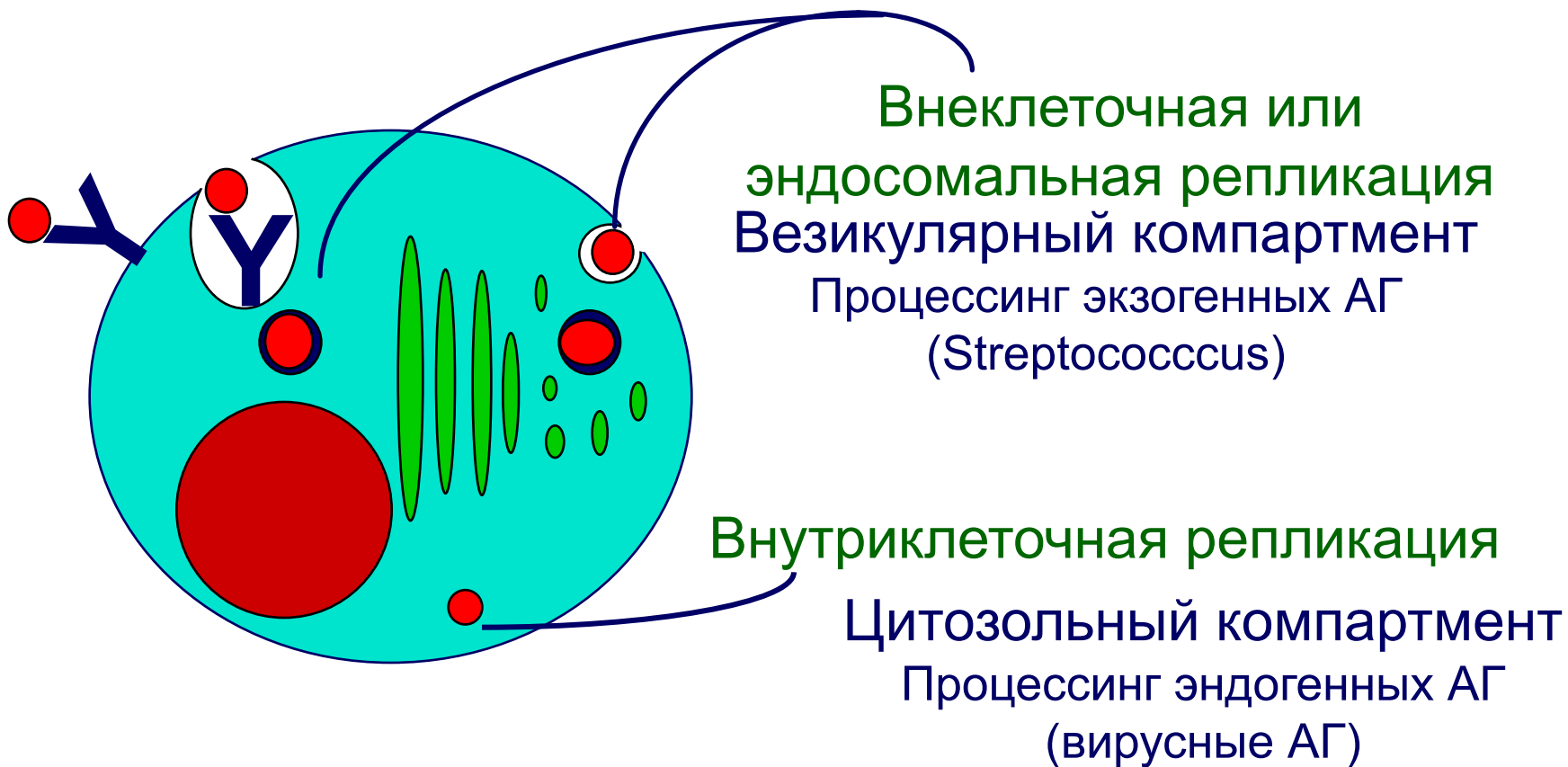
У большинства типов клеток нет такой развитой лизосомальной системы, как у МФ

**НО**

Вирусы могут инфицировать все типы клеток

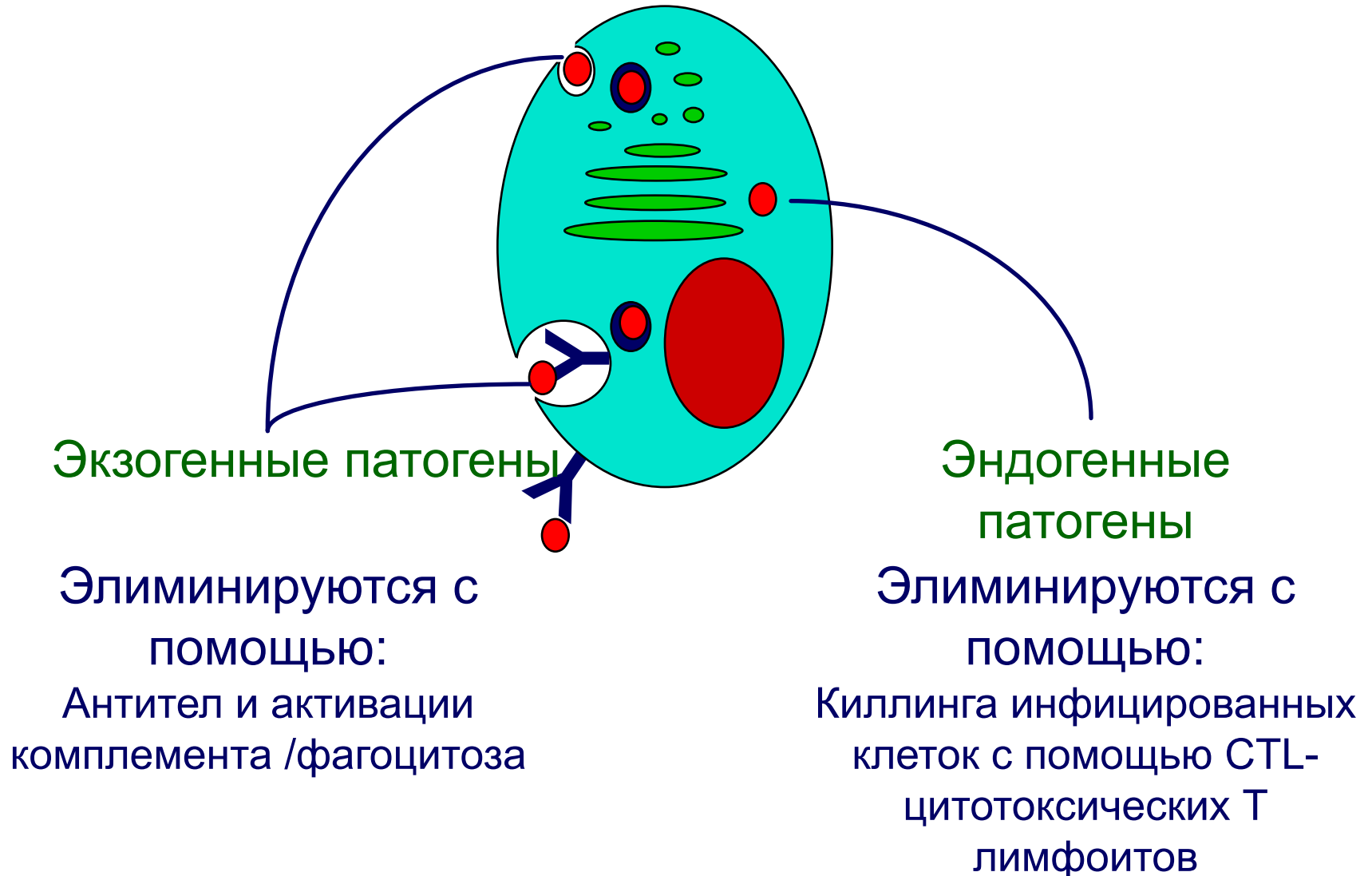
Необходимы также нелизосомальные механизмы процессинга АГ для презентации Т клеткам

# 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

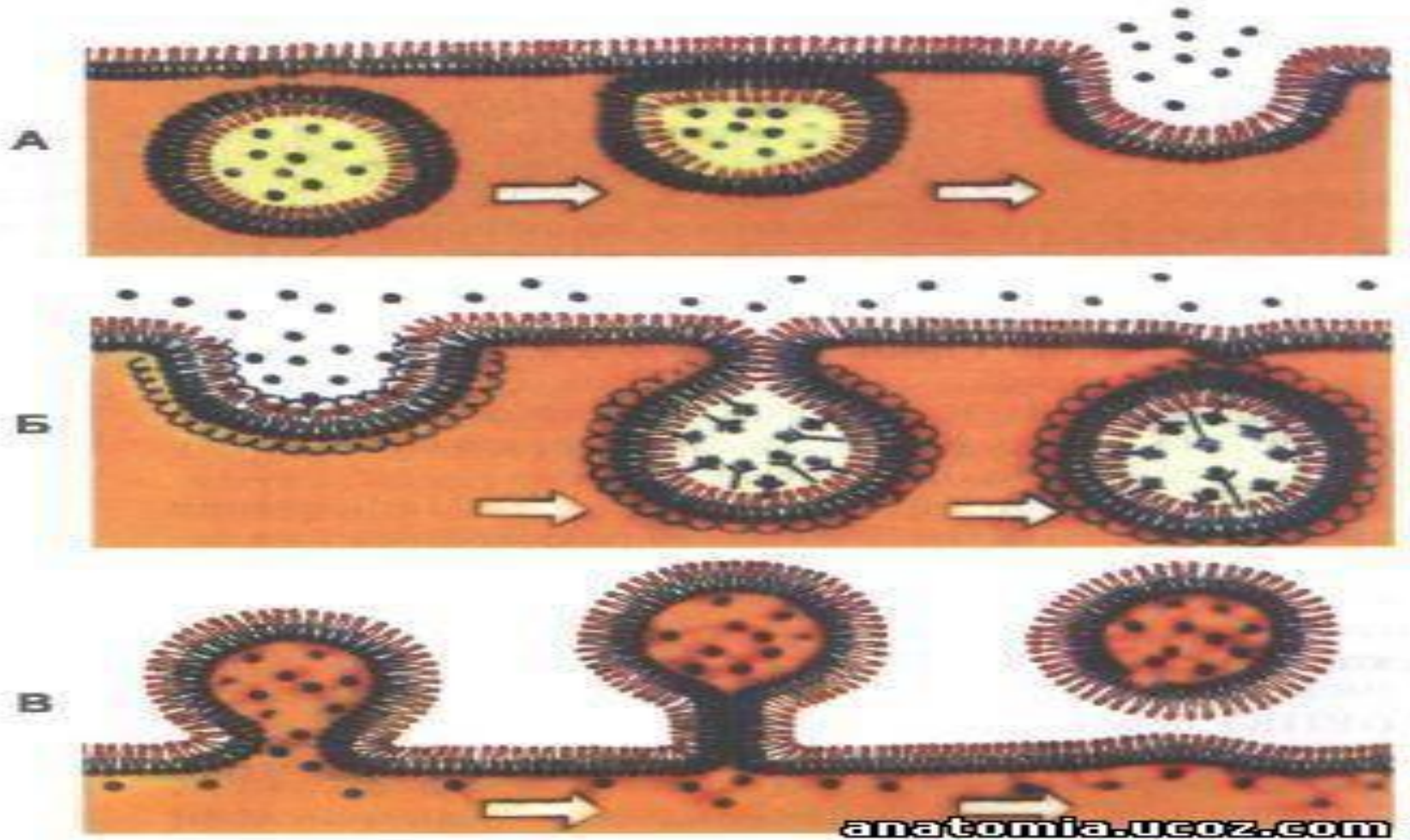
## Формирование комплекса АГ-пептид - МНС

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

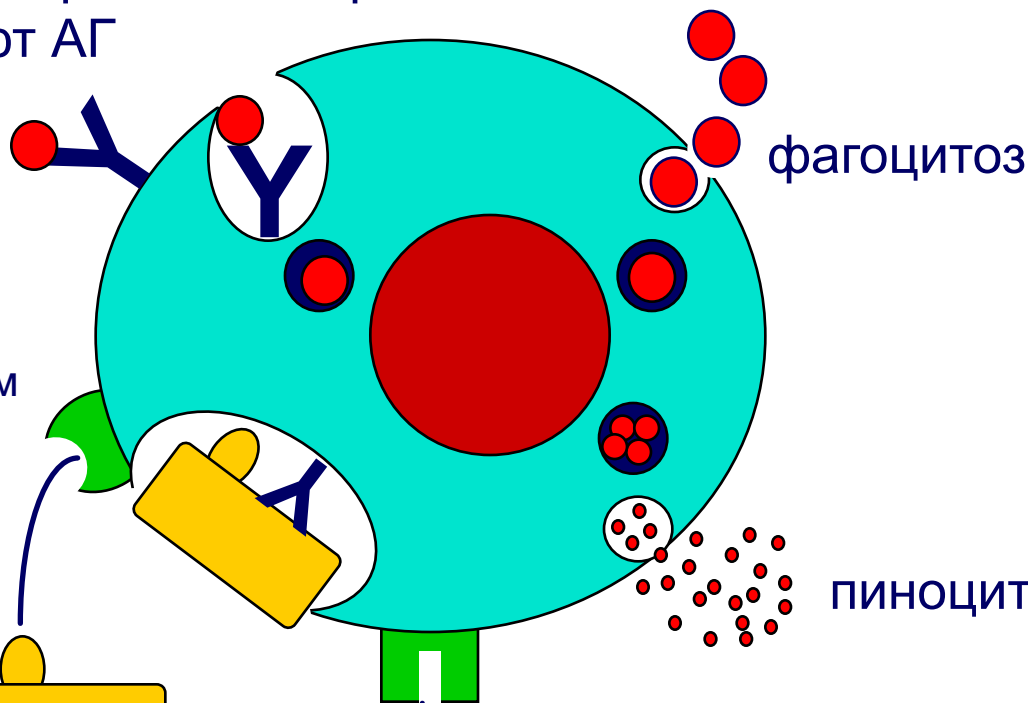
Захват и перенос в цитоплазму небольших пузырьков с внеклеточной жидкостью и микрочастицами, диаметром 100-200 мкм

# **АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ**

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

# Захват экзогенных антигенов: механизмы

Ig –рецепторы на мембране  
связывают АГ



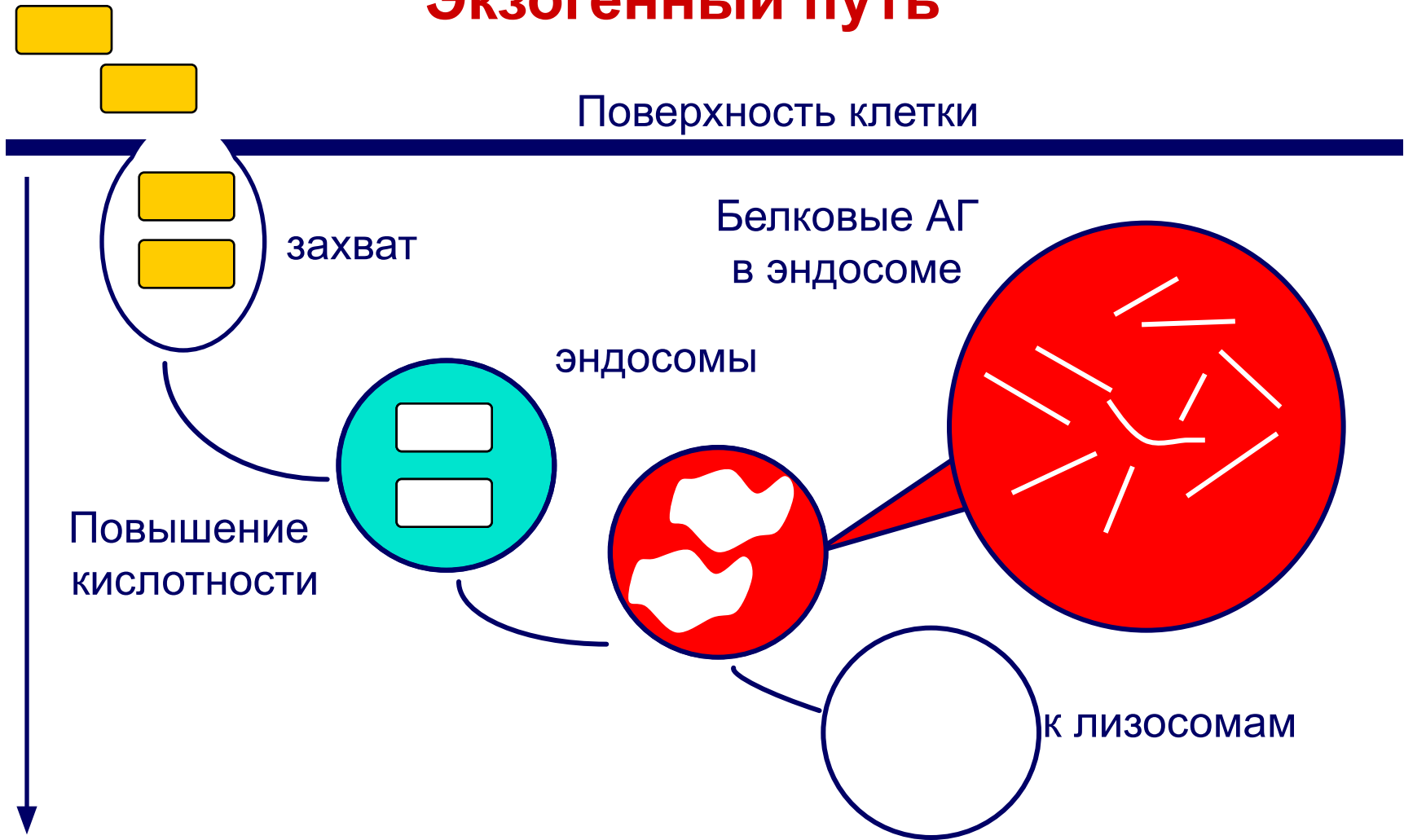
фагоцитоз

Рецепторы к компонентам  
комплемента  
опосредуют фагоцитоз

ПИНОЦИТОЗ

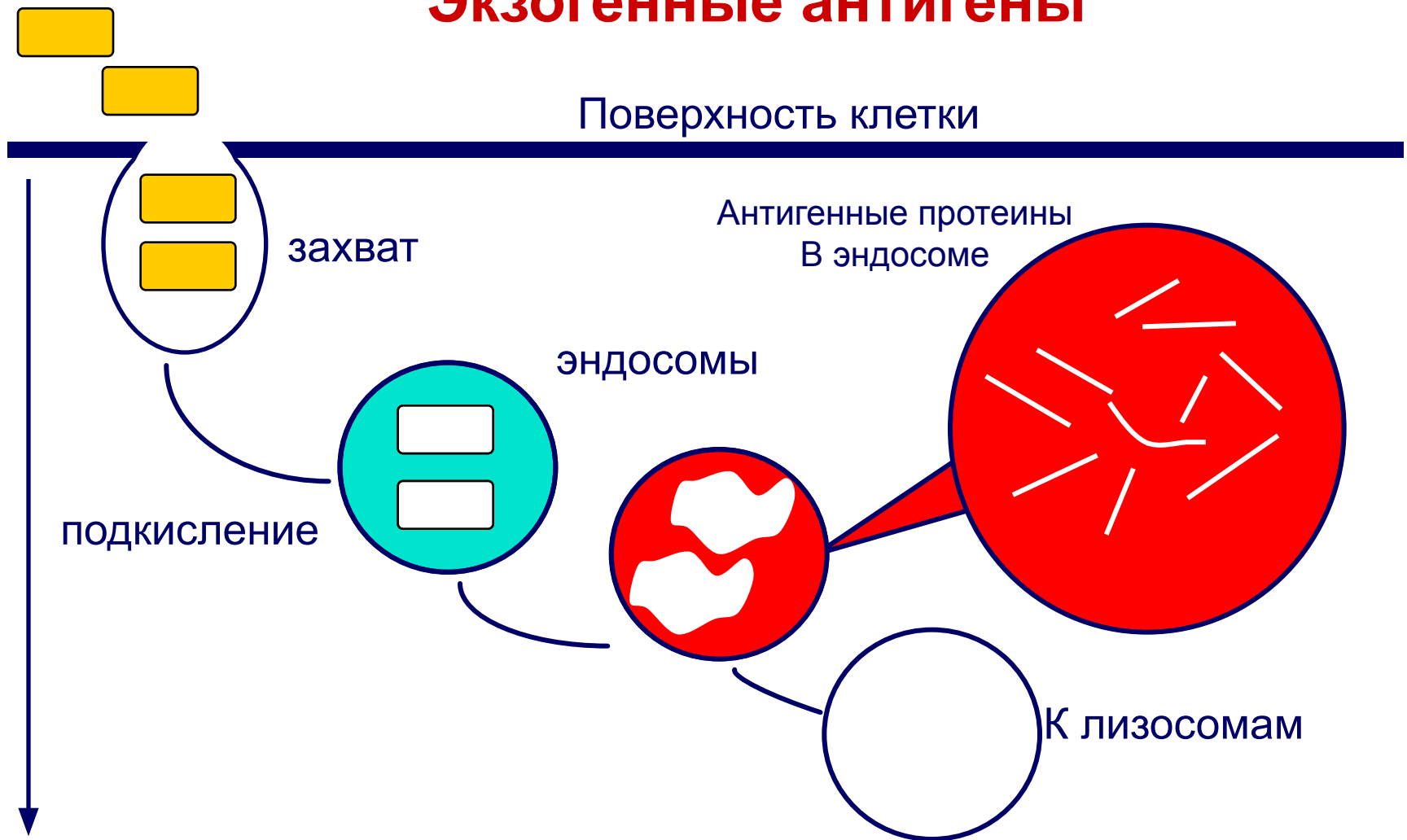
Fc рецепторы опосредуют  
фагоцитоз

# Экзогенный путь



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

# Экзогенные антигены

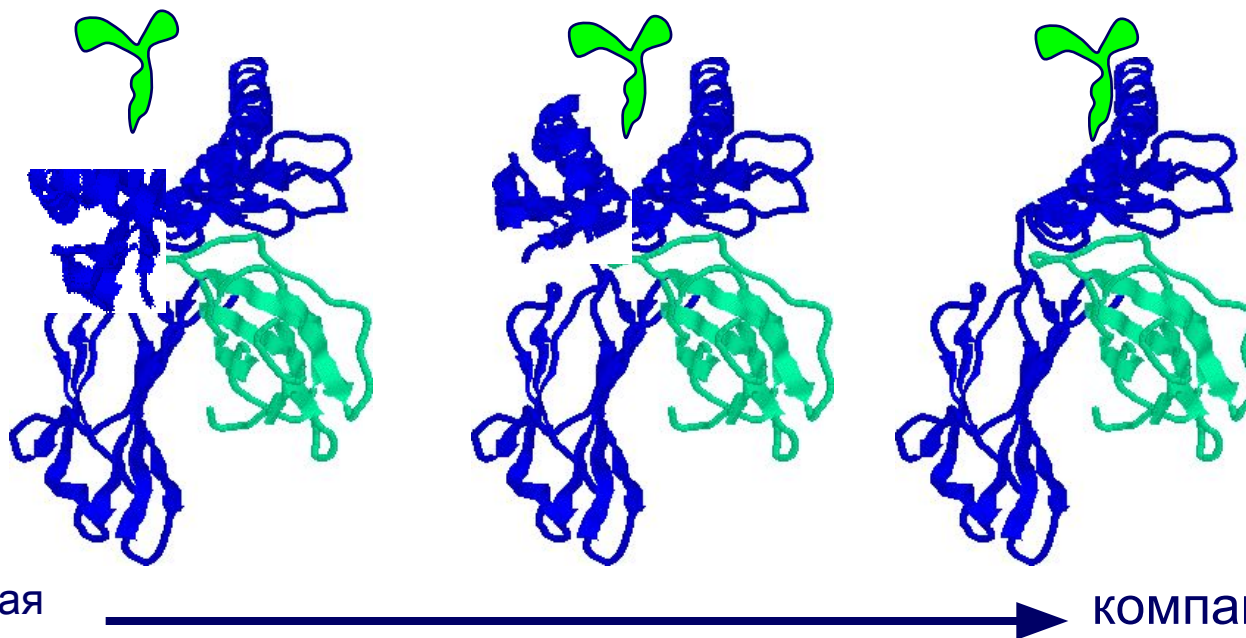


Катепсины В, Ди L протеазы активируются при снижении рН

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

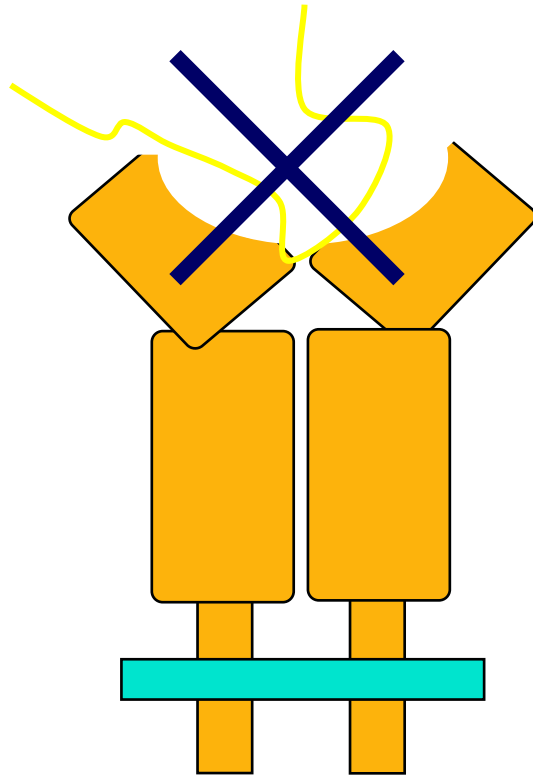


На ранних стадиях созревания молекул МНС II класса структура еще гибкая, размытая, не компактная

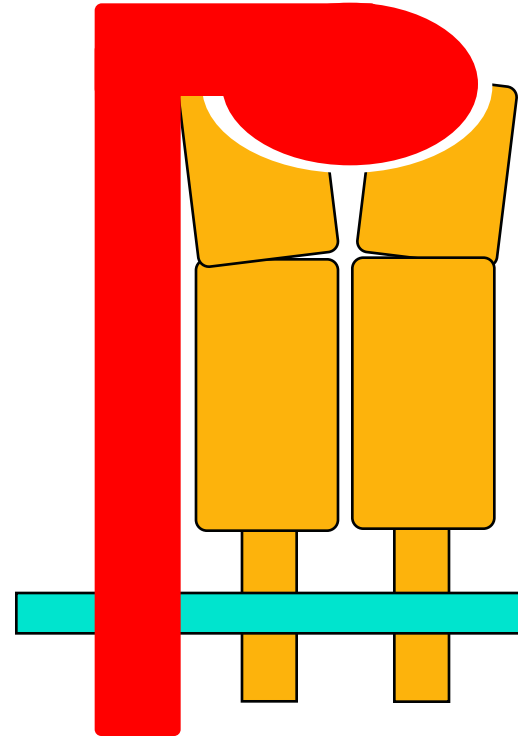


# Созревание МНС II класса и инвариантная цепь

В ЭПР

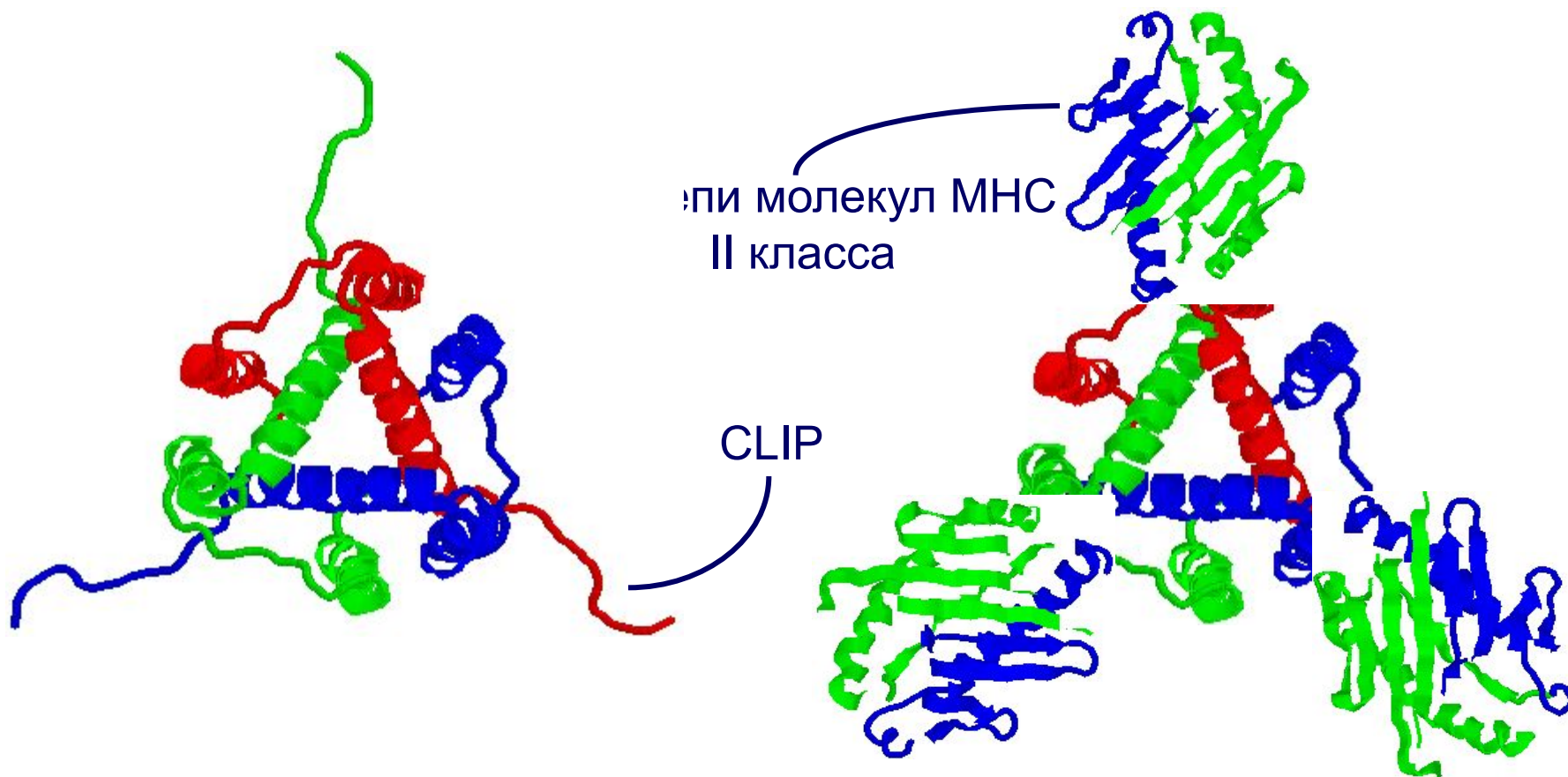


Необходимо предотвратить связывание с незрелыми молекулами МНС синтезируемых ауто - белков



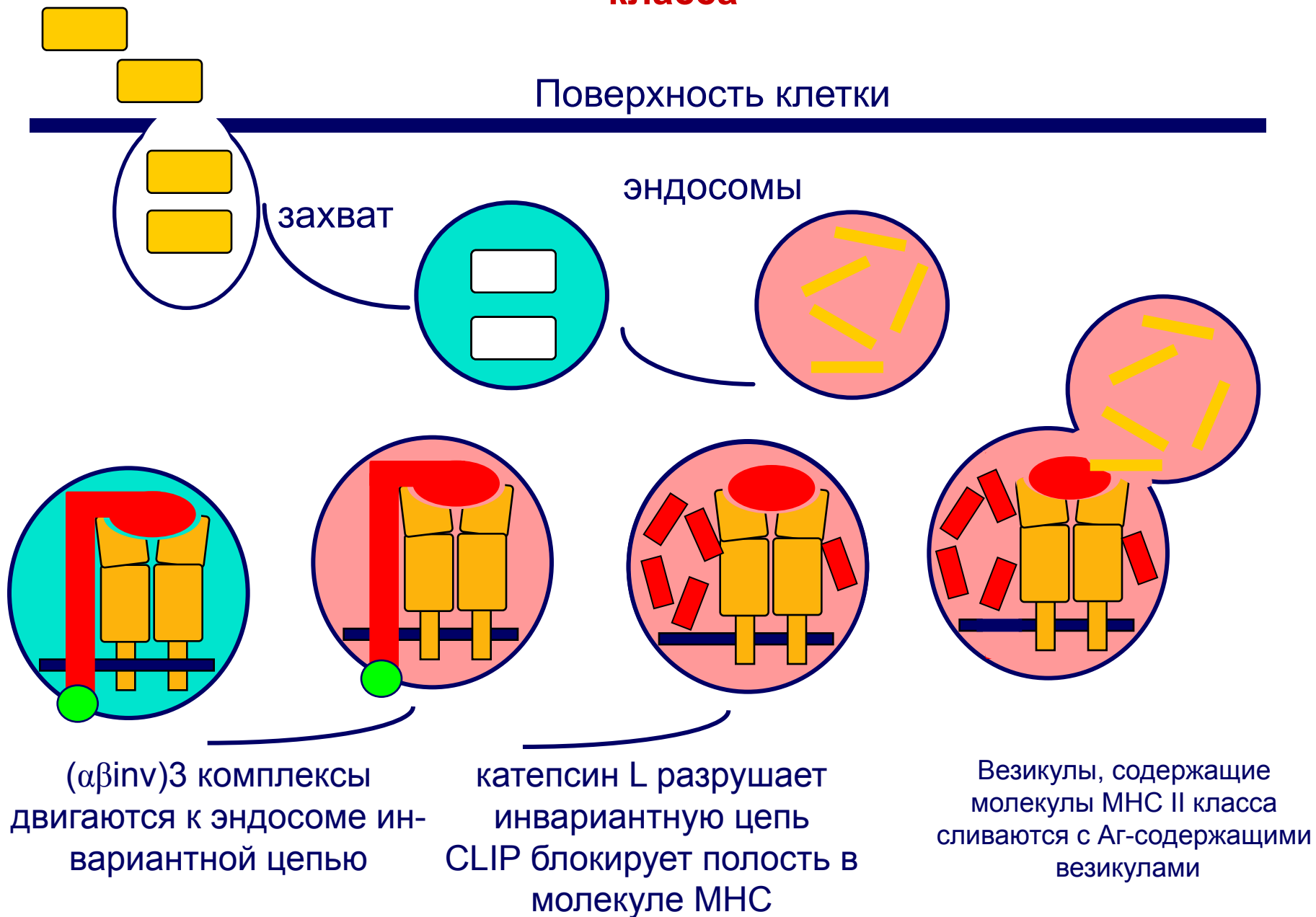
Инвариантная цепь стабилизирует молекулы МНС II класса с помощью нековалентной связи с незрелыми молекулами МНС II класса, в результате чего формируется нековалентный комплекс

## CLIP – пептид инвариантной цепи

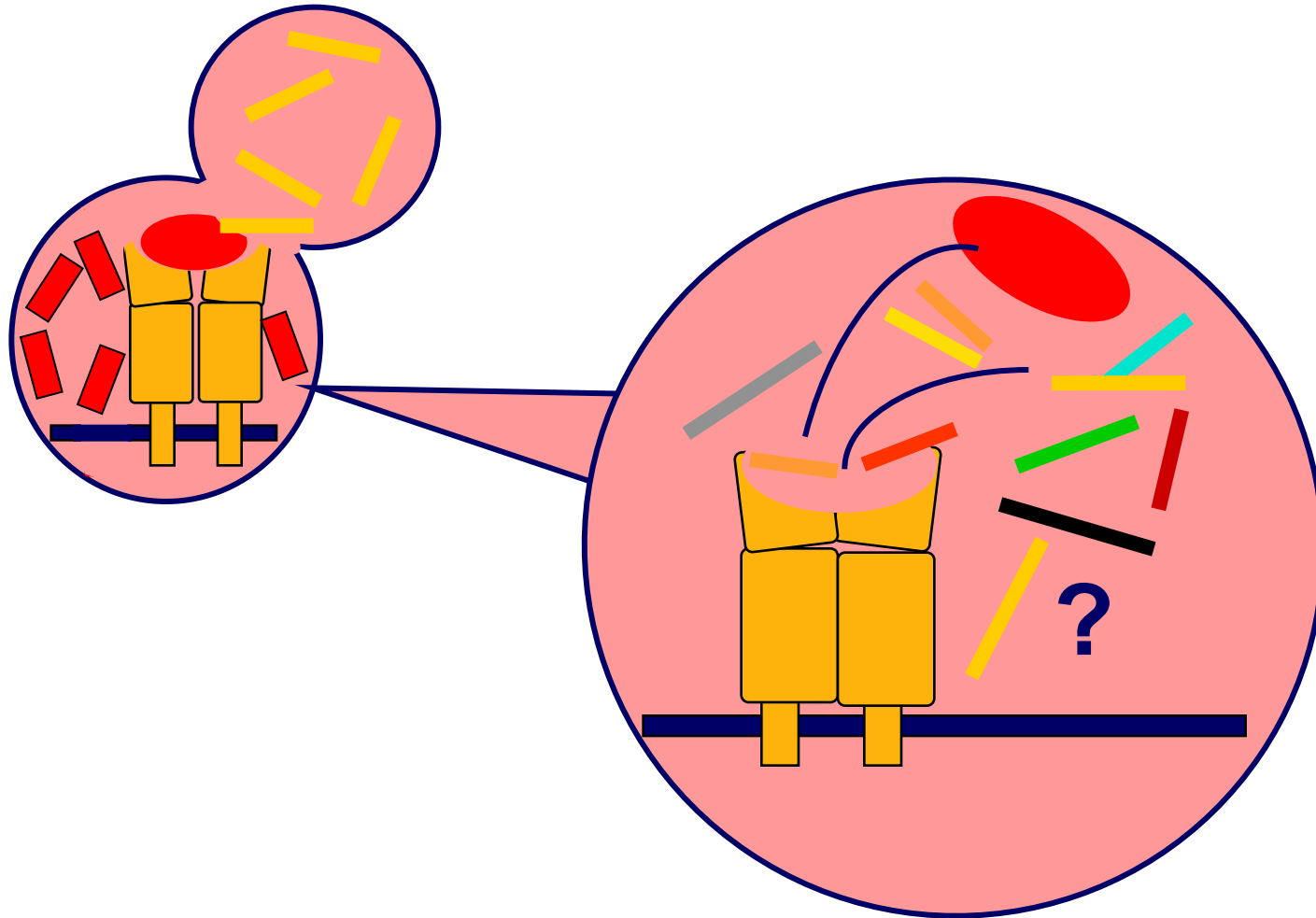


Пептид инвариантной цепи блокирует сайт связывания в молекуле МНС  
Этот пептид называется Class II associated Invariant chain Peptide  
(CLIP)

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



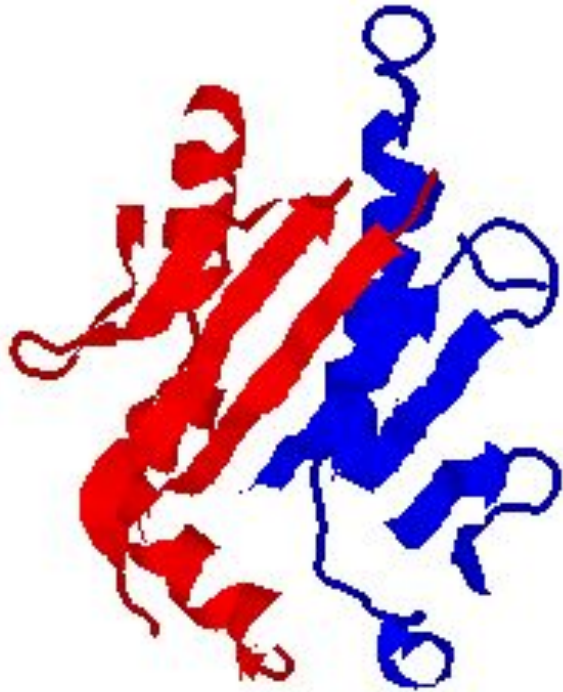
# Удаление CLIP



Каким образом АГ- пептид связывается с сайтом связывания?

Конкуренция между большим числом пептидов

## HLA-DM помогает в удалении CLIP



**HLA-DM**

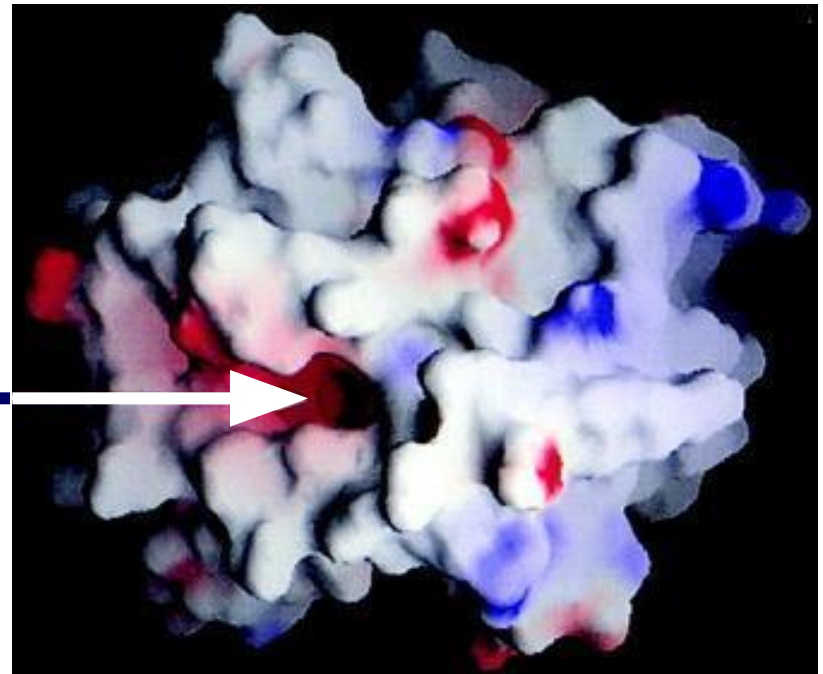


**HLA-DR**

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

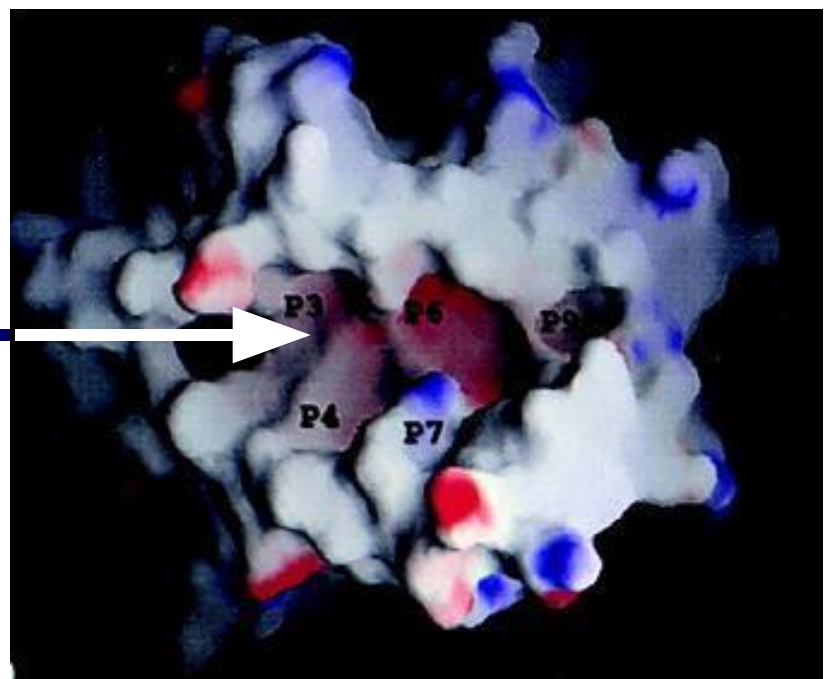
## HLA-DM

Этот карман –загружен  
– он  
недоступен для АГ- пептида



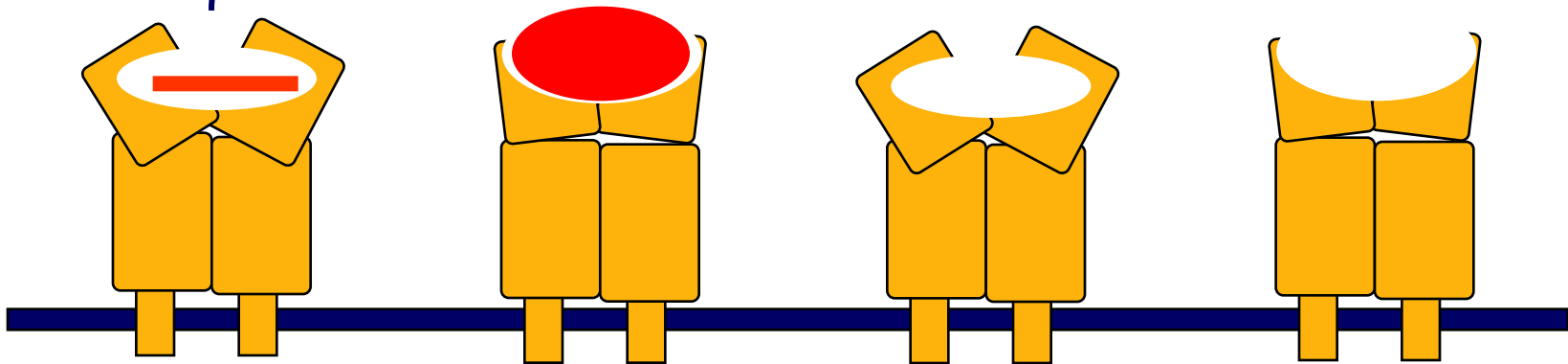
## HLA-DR

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 МHC 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

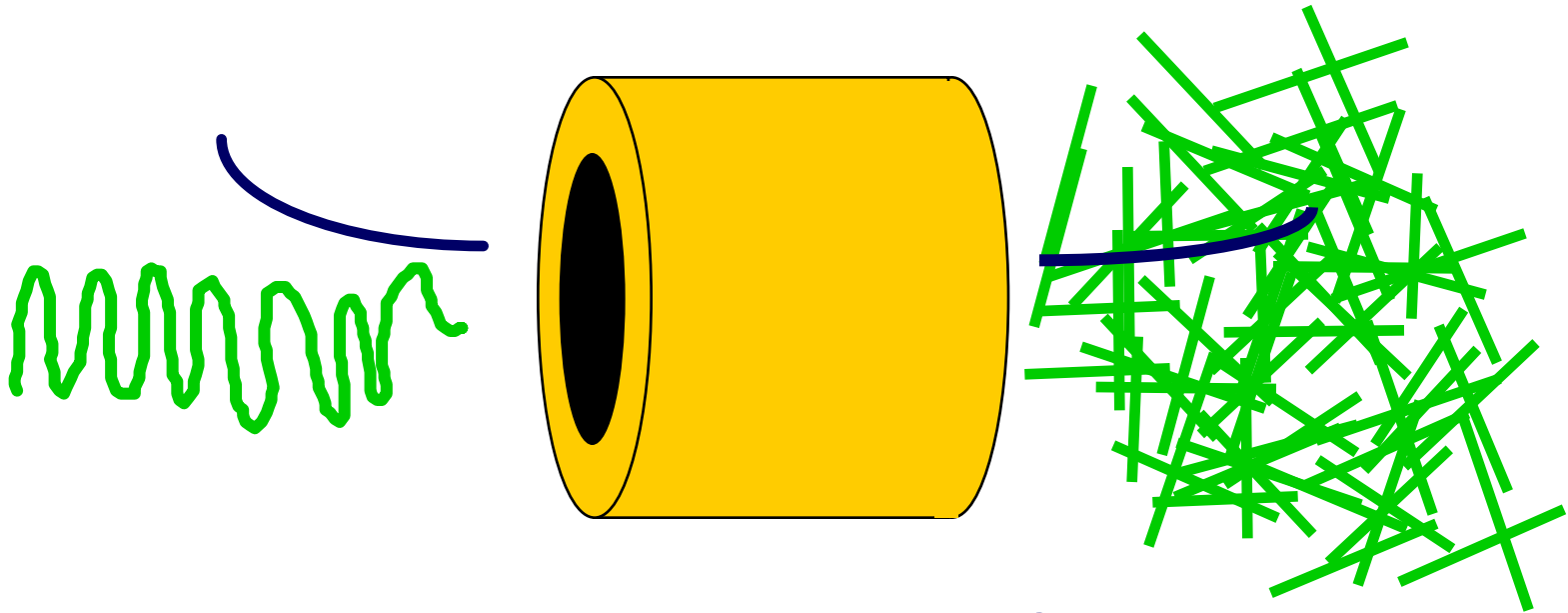
## Презентация

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)

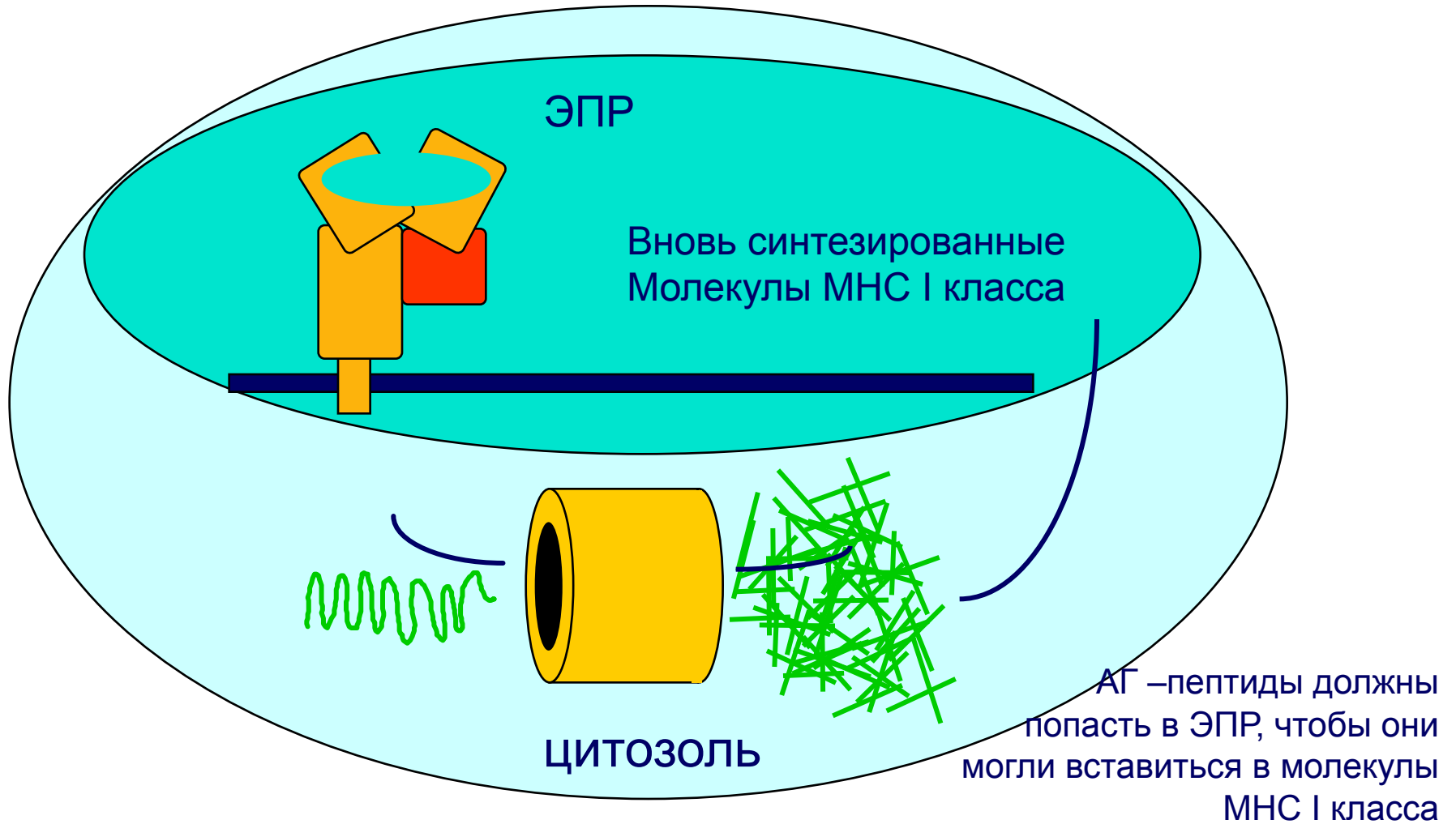


Компоненты протеосом включают MECL-1, LMP2, LMP7  
Эти компоненты индуцируются IFN- $\gamma$  и становятся компонентами ,  
проявляющими протеолитические свойства.

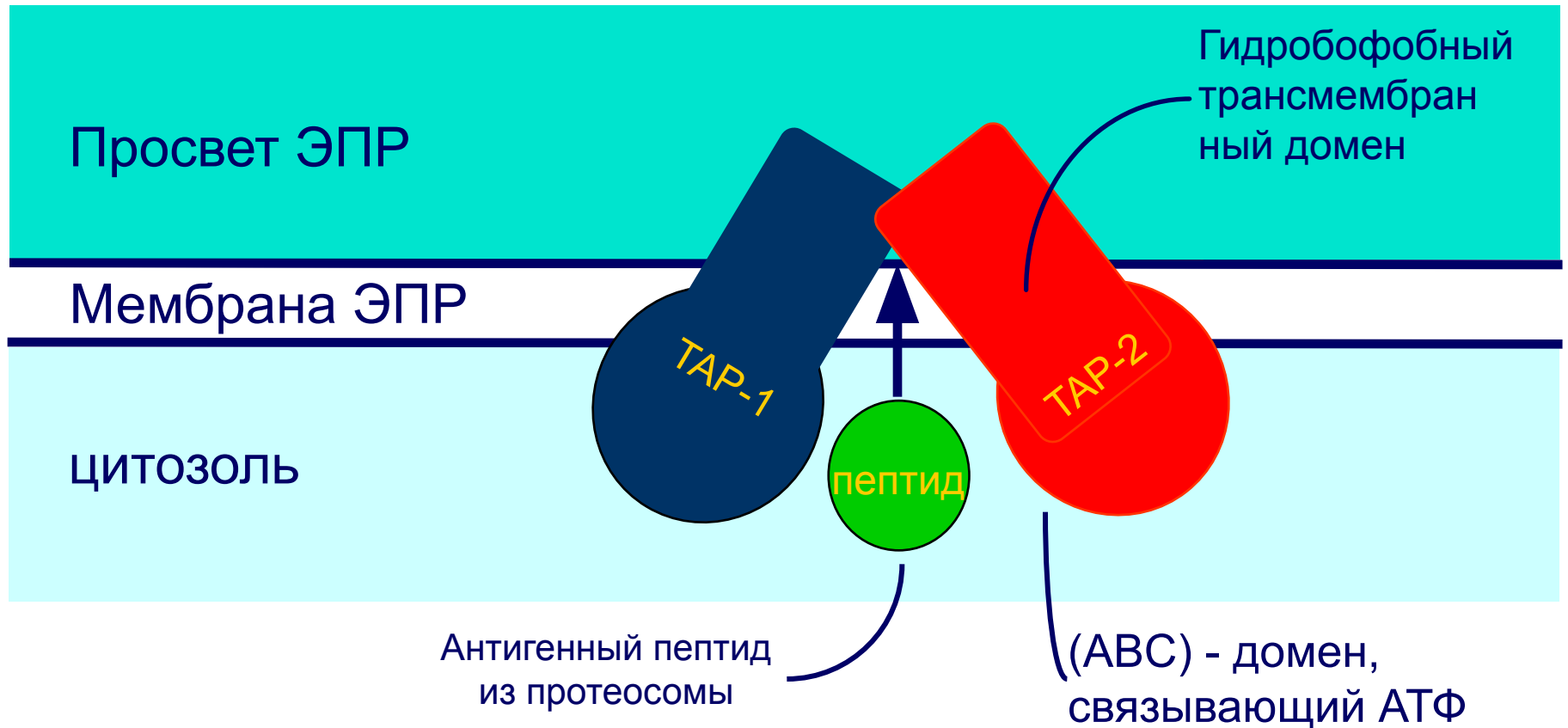
LMP2 и 7 кодированы в MHC

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**

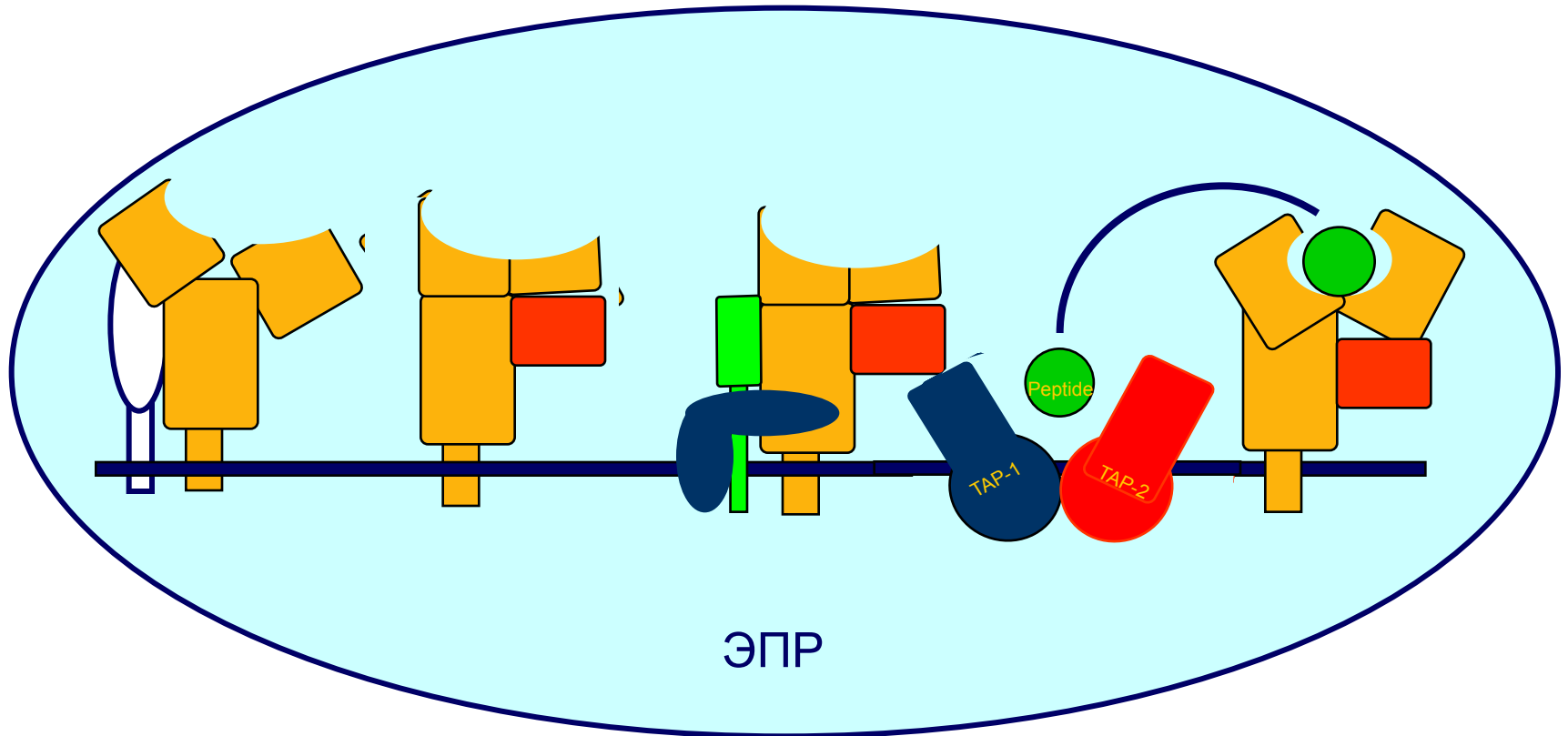


**TAP 1 и 2 - транспортные белки, связанные с процессингом антигена**  
(Transporters associated with antigen processing – TAP)



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

# Созревание молекул МНС I класса



калнексин  
Связан с  
 $\alpha$  цепью молекулы  
МНС I класса,  
до тех пор, пока  
 $\beta$ 2-М не свяжется

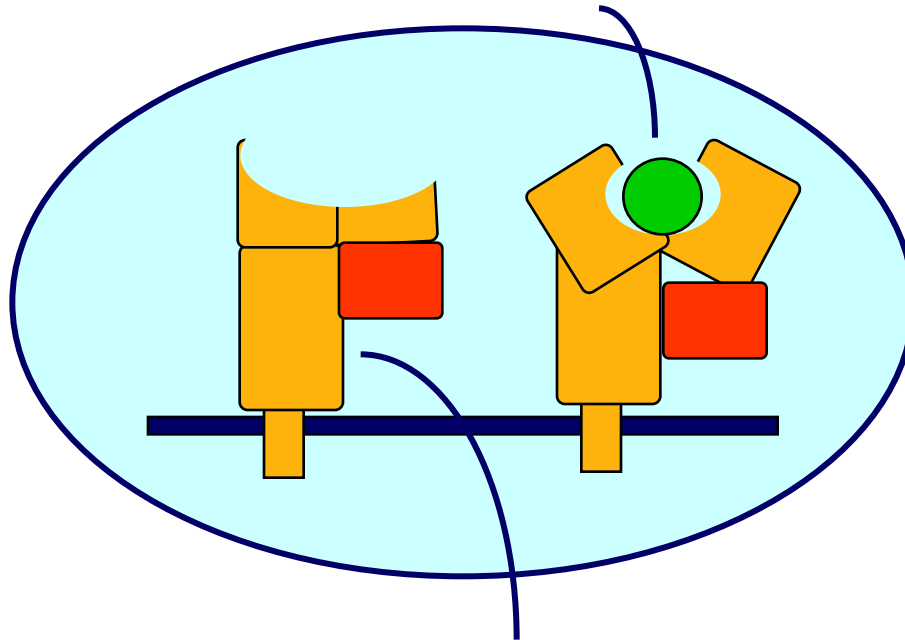
$\beta$ 2-М  
связывает  
ся и  
стабилизи  
рует МНС

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

Цитоплазматические  
пептиды погружаются  
в молекулу МНС, и  
структура становится  
компактной

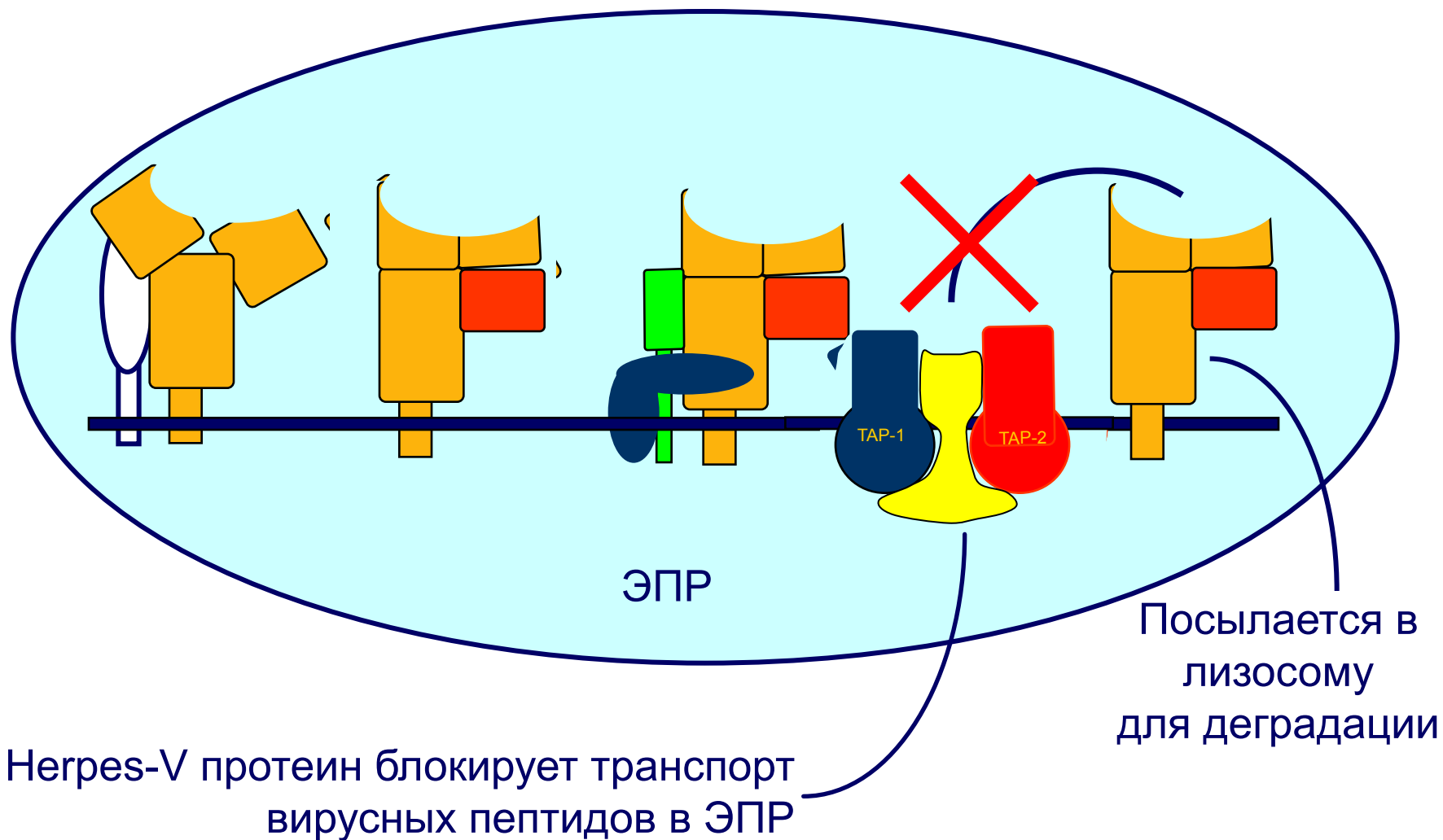
# МНС I класса:

Вынос на поверхность клетки



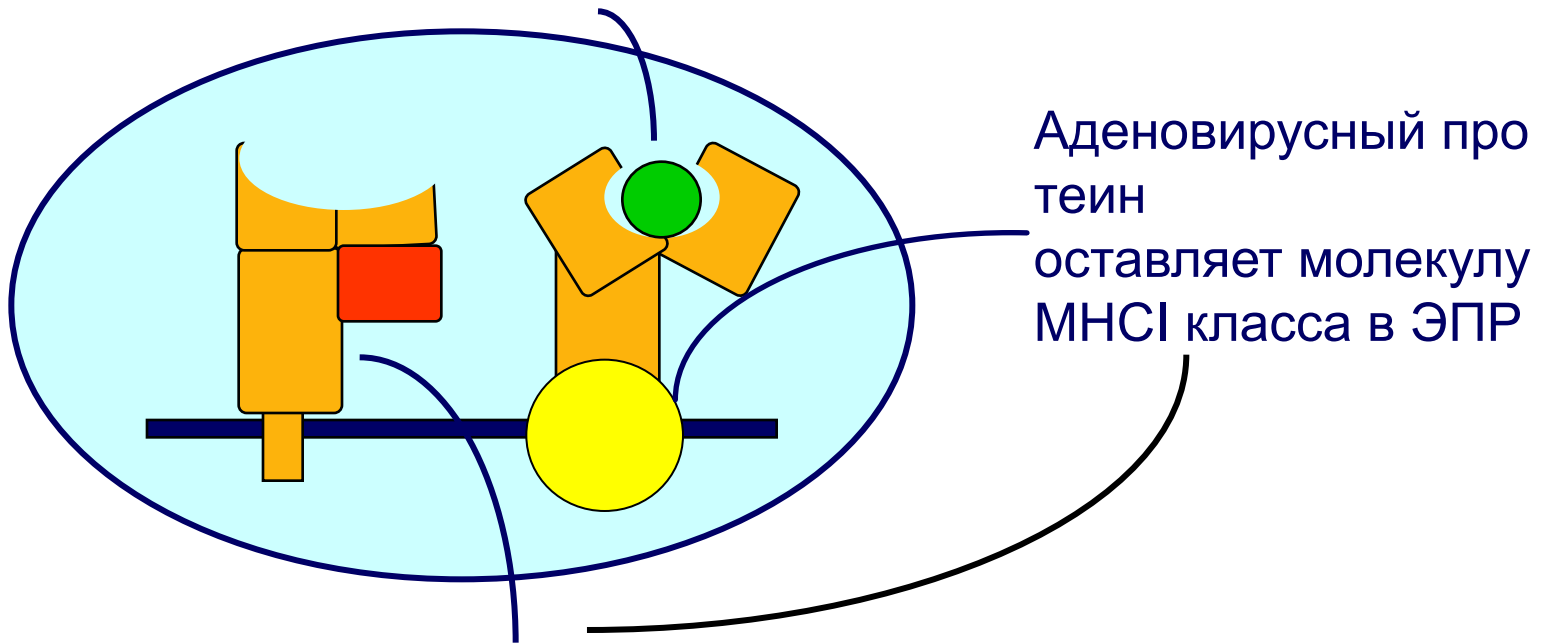
Посылается в лизосому на деградацию

# Нарушение иммунного ответа путем влияния на процессинг эндогенных антигенов



# Нарушение иммунного ответа путем влияния на процессинг эндогенных антигенов

Нормальное экспортирование на клеточную поверхность



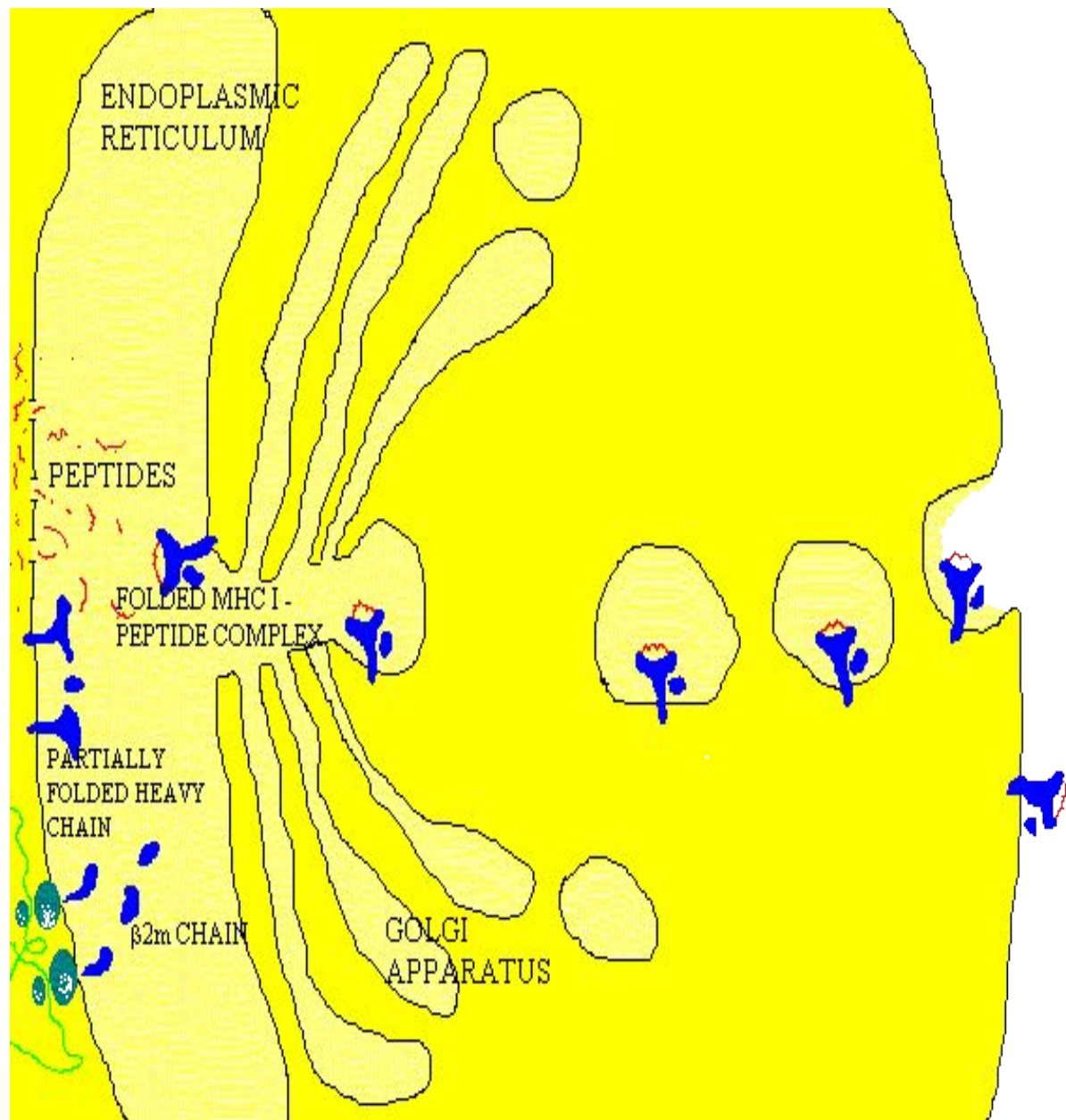
Посылается в лизосому для деградации

# Заключение

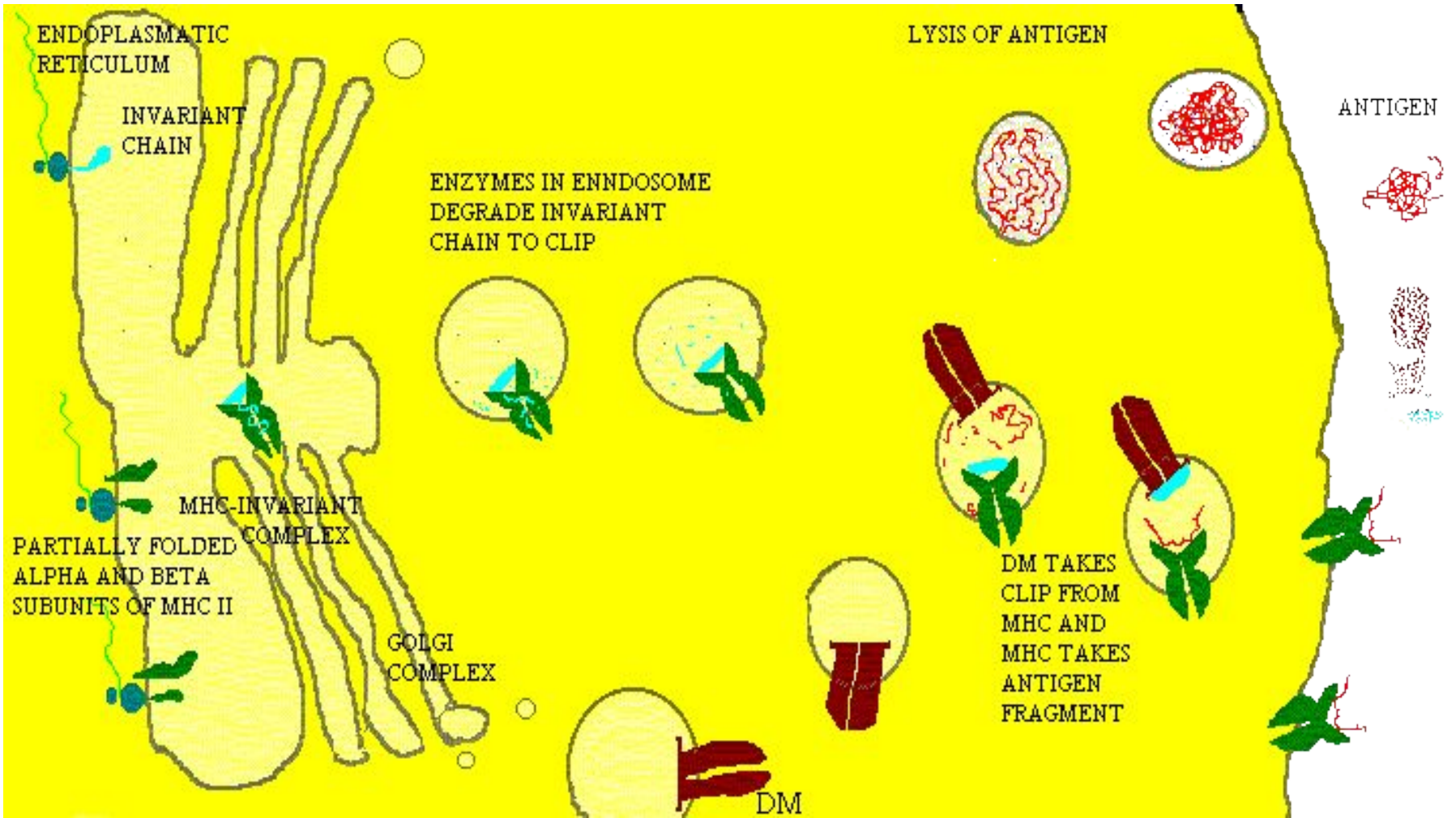
- Т и В клетки распознают антигены по - разному
- Перед тем, как Т-лимфоцит распознает АГ, АГ должен быть катаболизирован
- В результате процессинга АГ образуются АГ – пептиды
- Механизм процессинга АГ зависит от компартмента, в котором патоген размножается
- Процессинг экзогенных АГ происходит в лизосомах
- 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

