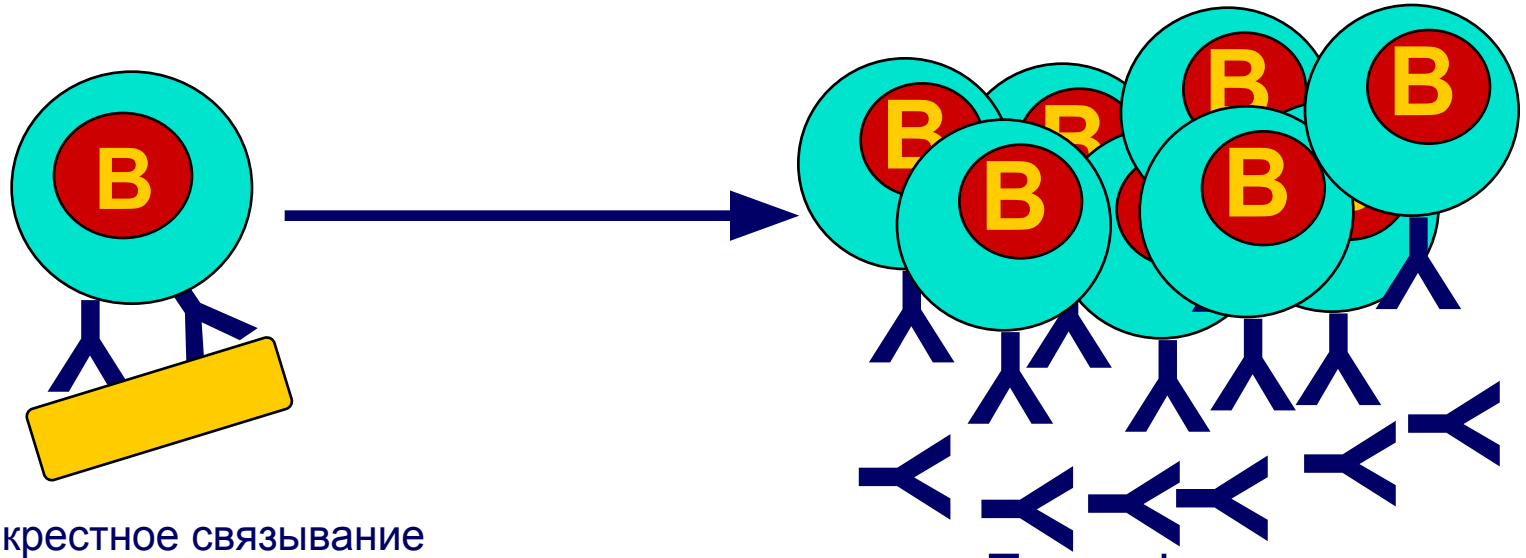
Лекция 2-б

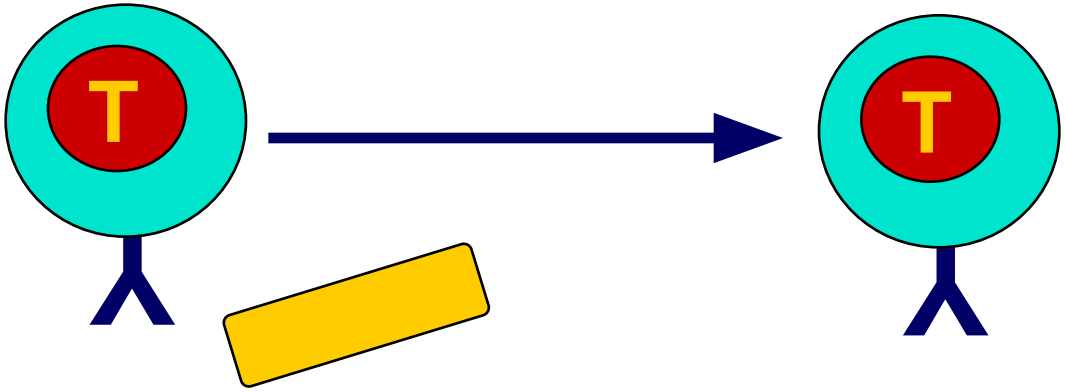
Процессинг антигенов

Т клетки не распознают нативные антигены



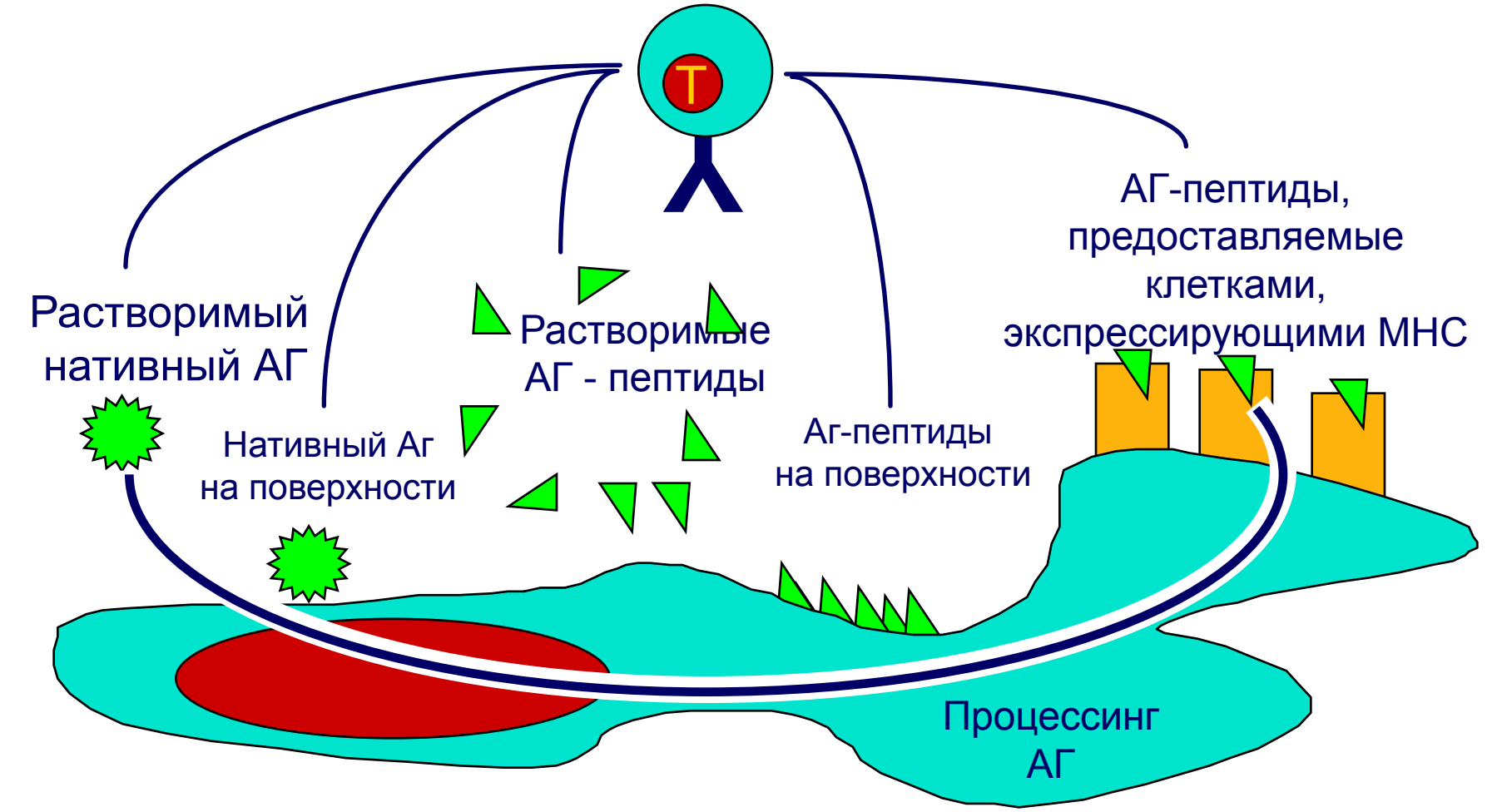
Перекрестное связывание Ig поверхностной мембраны

Пролиферация и продукция антител



Нет пролиферации,нет освобождения цитокинов

Антигены должны пройти процессинг, чтобы их распознали Т лимфоциты



Нет Т-ответа

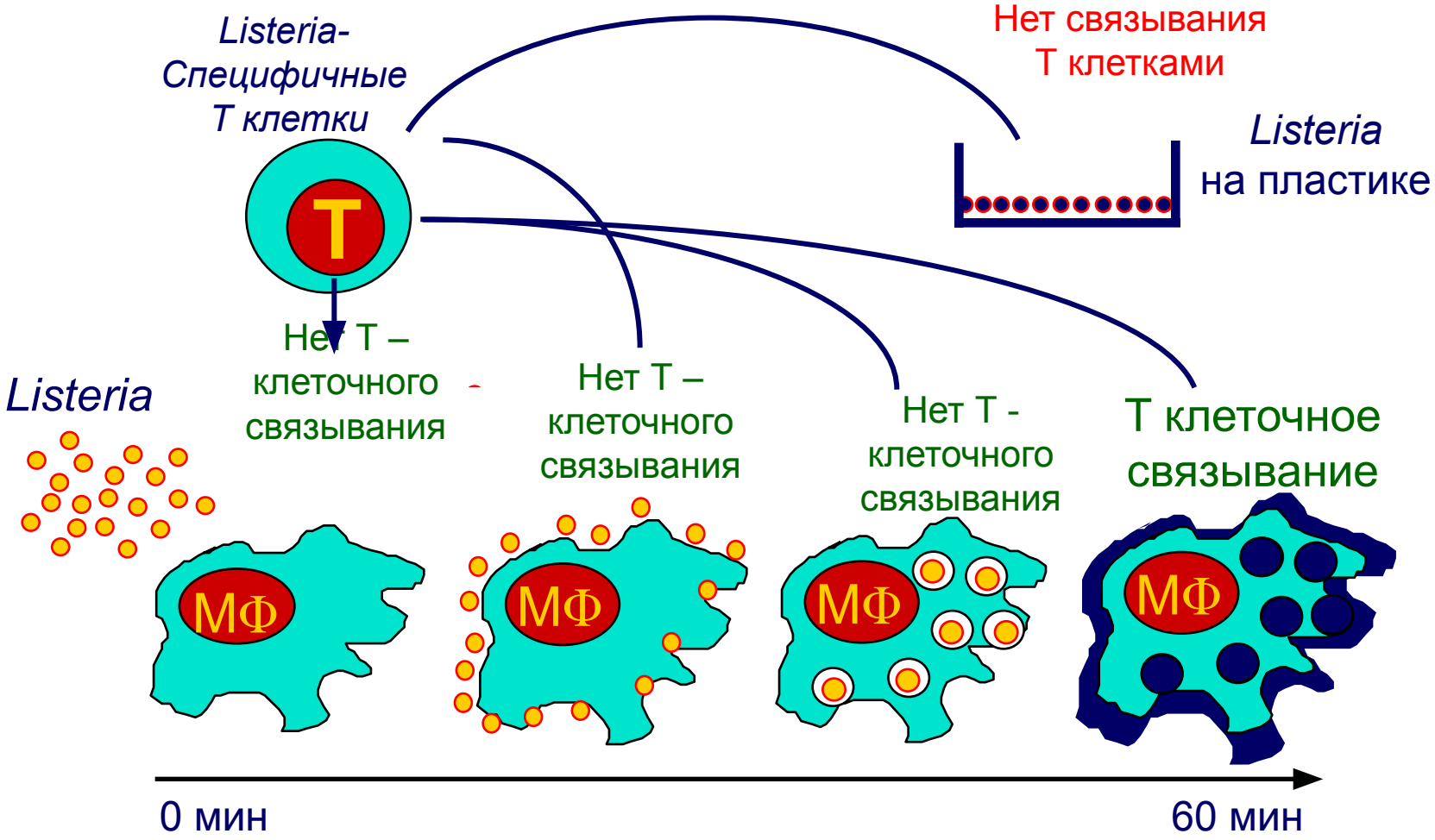
Нет Т-ответа

Нет Т-ответа

Нет Т-ответа

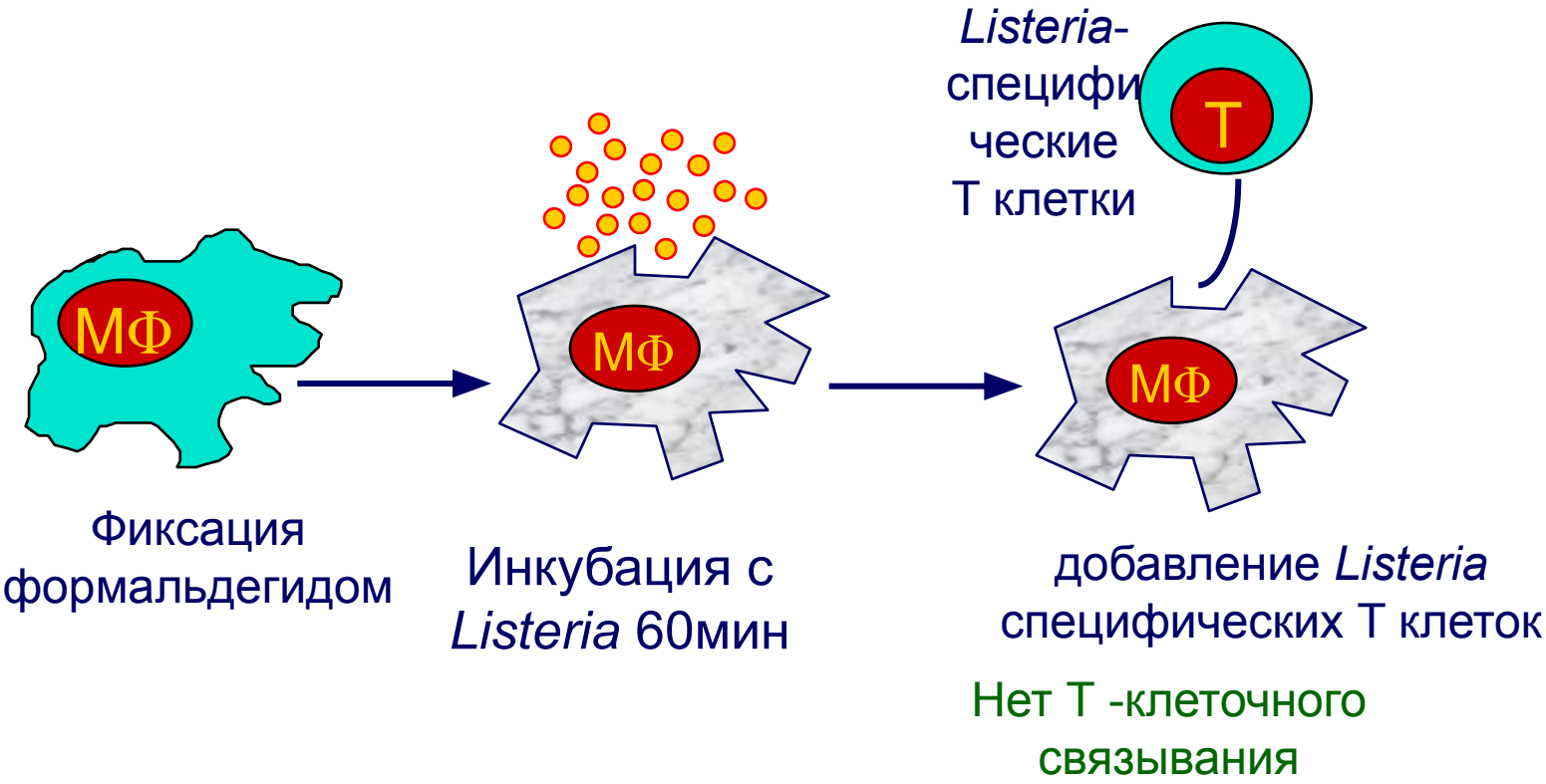
Т клеточный ответ

Для взаимодействия Т клеток с макрофагами необходим катаболизм антигена



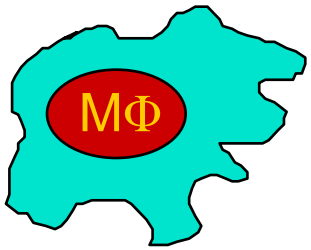
Тклетки не связываются с АПК до тех пор, пока антиген на катаболизирован

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

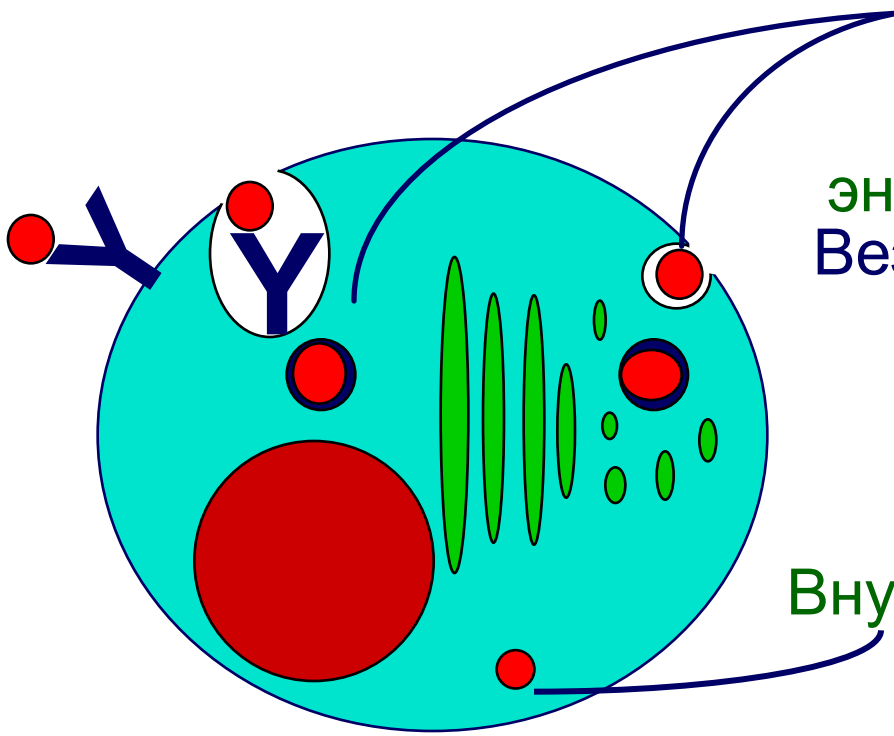
У большинства типов клеток нет такой развитой лизосомальной системы, как у МФ

но

Вирусы могут инфицировать все типы клеток

Необходимы также нелизосомальные механизмы процессинга АГ для презентации Т клеткам

Места размножения патогенов определяют тип процессинга антигенов



Внеклеточная или эндосомальная репликация

Везикулярный компартмент

Процессинг экзогенных АГ (Streptococccus)

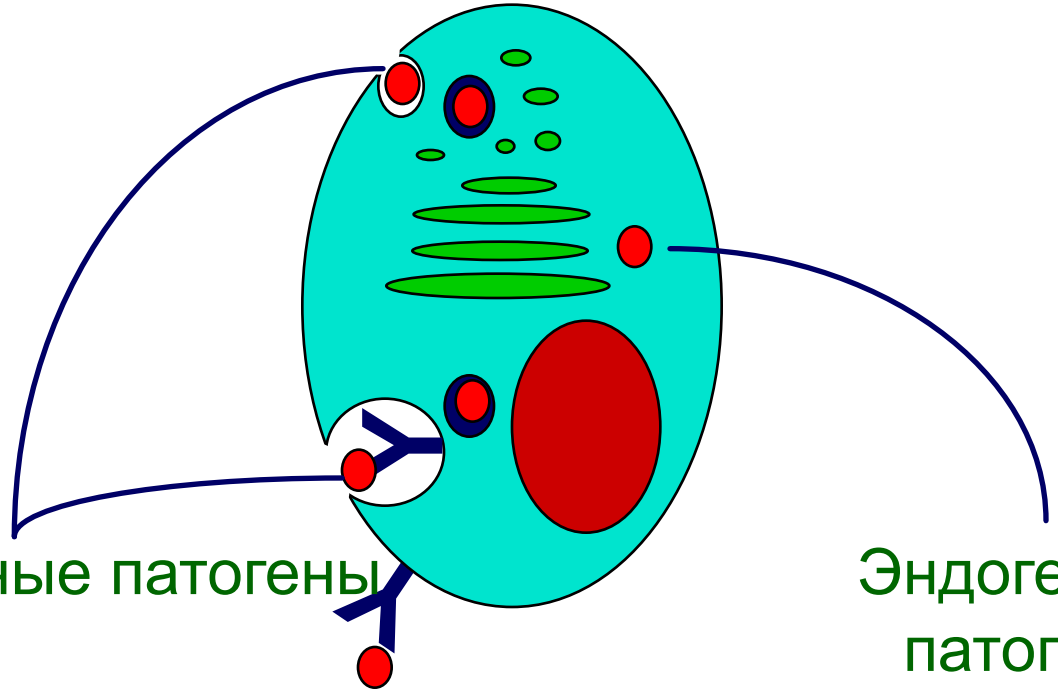
Внутриклеточная репликация

Цитозольный компартмент

Процессинг эндогенных АГ (вирусные АГ)

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

При процессинге эндогенных и экзогенных антигенов активируются разные эффекторные функции



Экзогенные патогены

Элиминируются с помощью:

Антител и активации комплемента /фагоцитоза

Эндогенные патогены

Элиминируются с помощью:

Киллинга инфицированных клеток с помощью CTL-цитотоксических Т лимфоитов

Стадии процессинга экзогенных и эндогенных АГ

Захват

Вовлечение нативных АГ и патогенов во внутриклеточные механизмы деградации

Деградация

Частичный протеолиз антигенов до пептидов

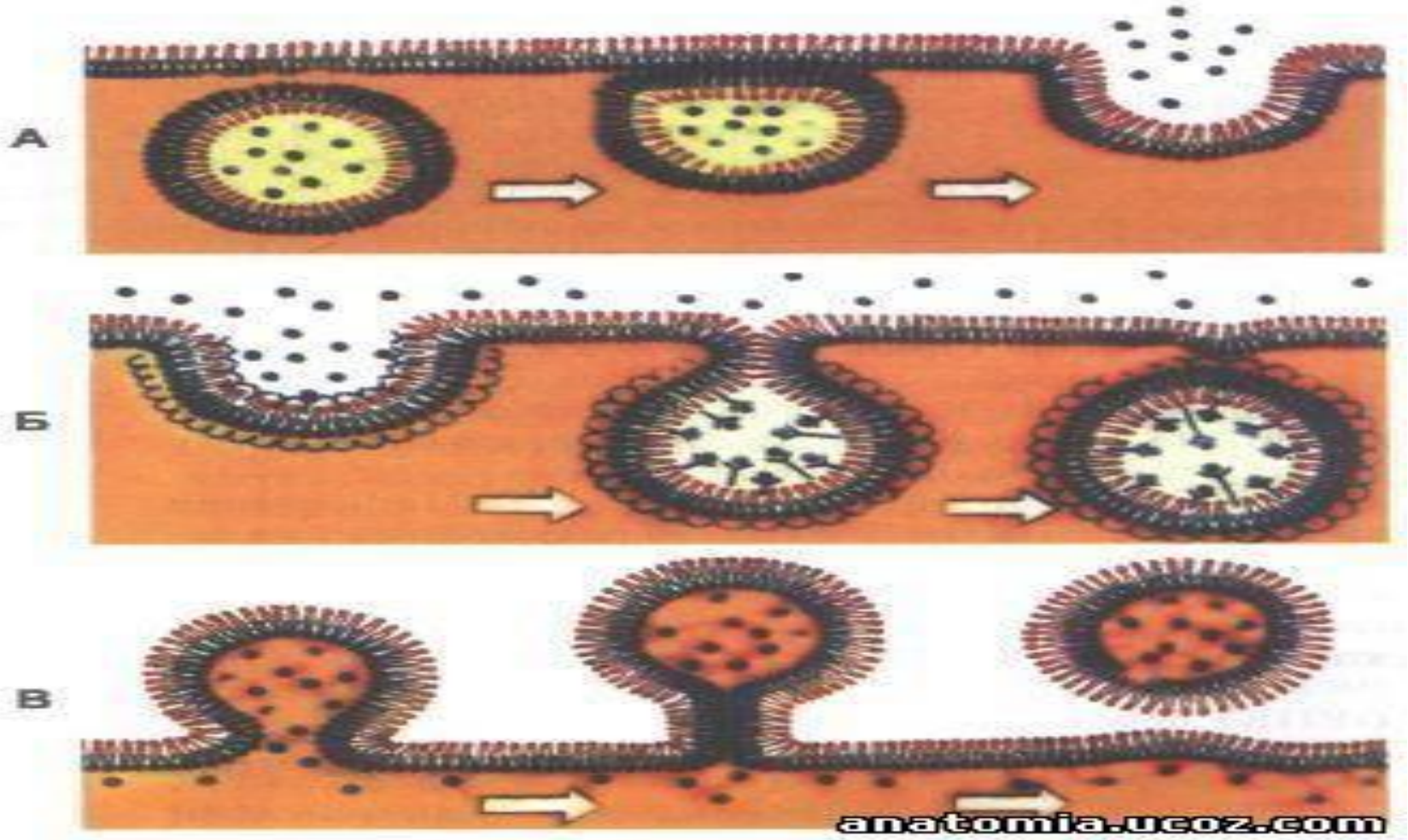
Формирование комплекса АГ-пептид - МНС

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



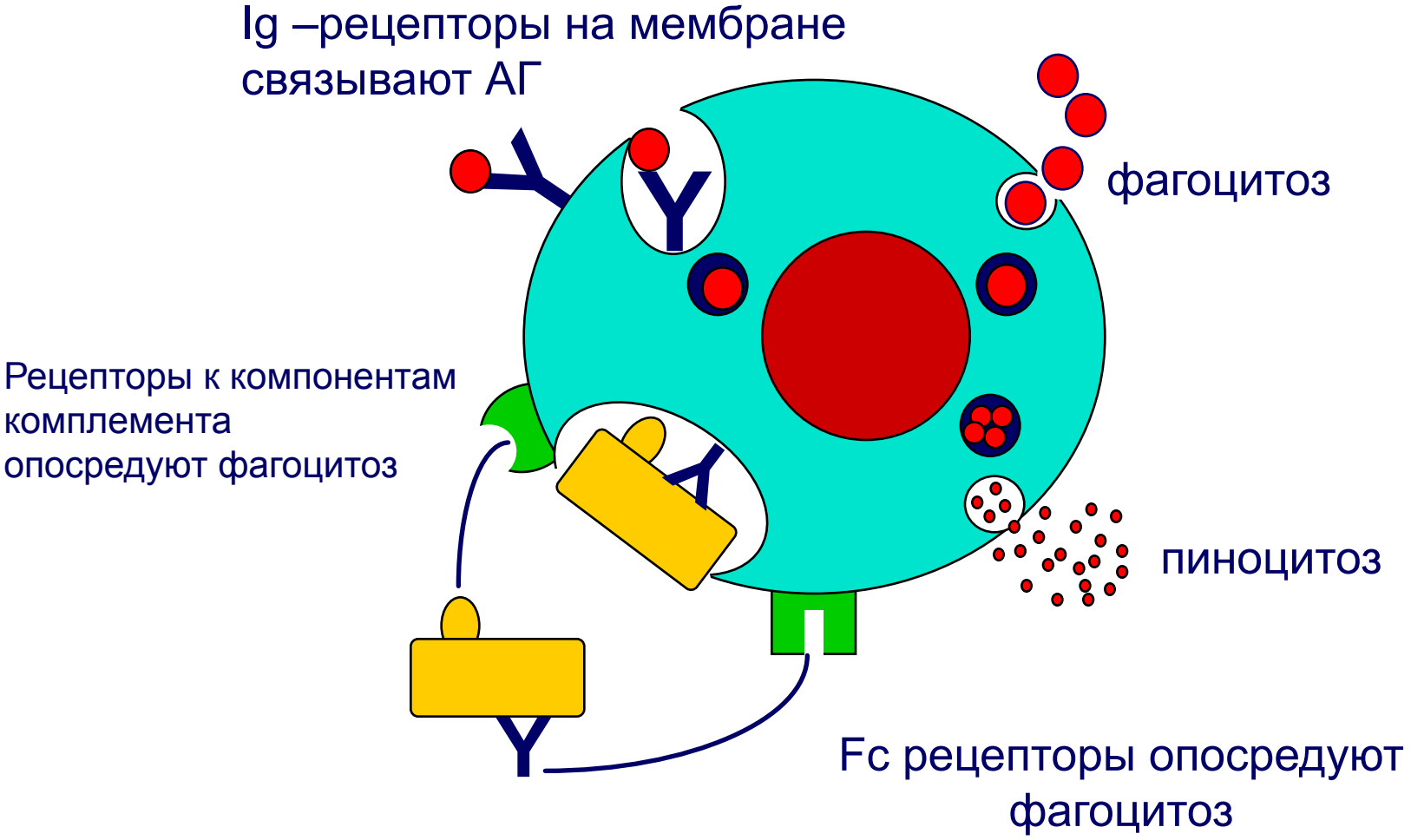
Эндоцитоз

фагоцитоз	пиноцитоз
Захват крупных частиц-бактерий, клеток, фрагментов поврежденных тканей	Захват и перенос в цитоплазму небольших пузырьков с внеклеточной жидкостью и микрочастицами, диаметром 100-200 мкм

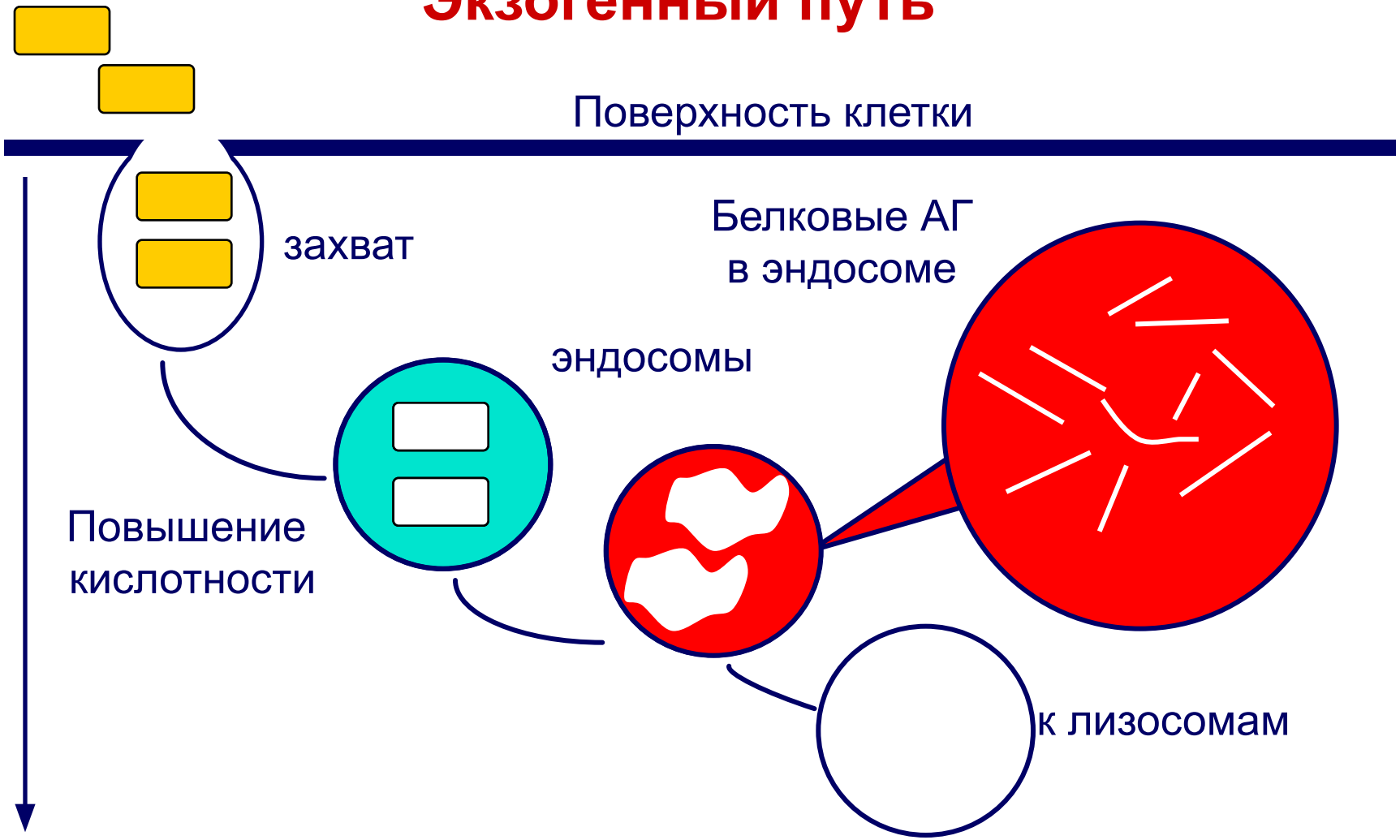
АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ

Свойства	Дендритные клетки	Макрофаги	В-лимфоциты
Способ захвата антигена	Микропино цитоз	Фагоцитоз	Эндоцитоз
Источник антигенов	Бактериальные вирусные, опухолевые антигены, аллергены	Корпускуляр ные антигены, внутриклеточ-ные и внеклеточные паразиты	Растворимые антигены, токсины, вирусы
Локализа ция	Лимфоидная ткань, соединитель ная ткань, эпителий	Лимфоидная ткань, соединитель ная ткань, серозные полости	Лимфоидная ткань, периферичес кая кровь

Захват экзогенных антигенов: механизмы



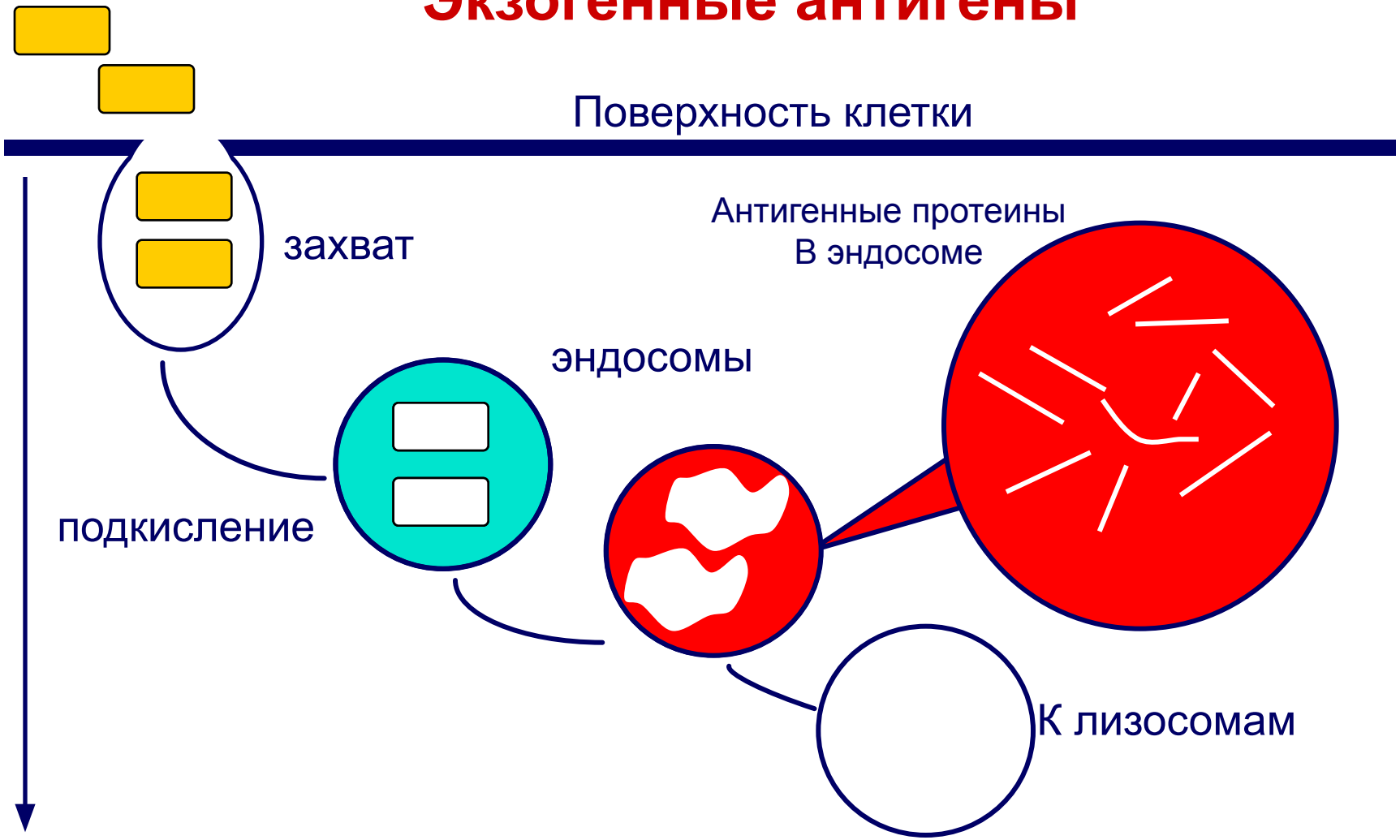
Экзогенный путь



катепсины B, D и L - протеазы, активирующиеся при снижении pH

Протеазы образуют примерно 24- аминокислотные пептиды из АГ

Экзогенные антигены



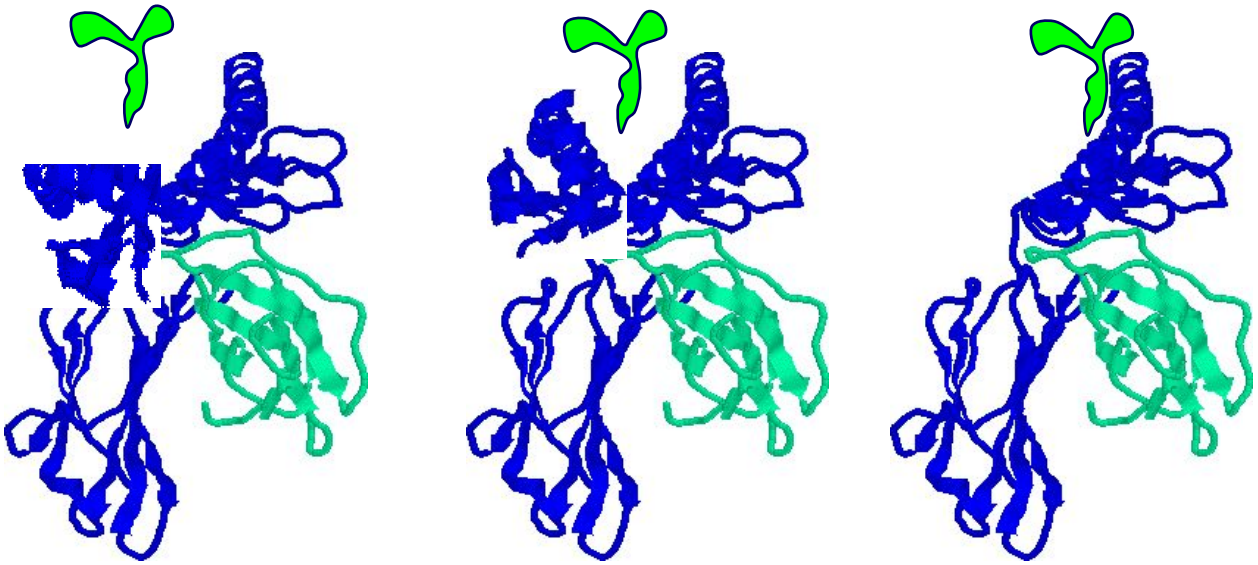
Катепсины B, Dи L протеазы активируются при снижении pH

Протеазы образуют из АГ пептиды длиной ~24 аминокислот

Лекарства, повышающие pH в эндосомах, ингибируют процессинг АГ

Гибкость сайта связывания с АГ-пептидом в молекулах МНС

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

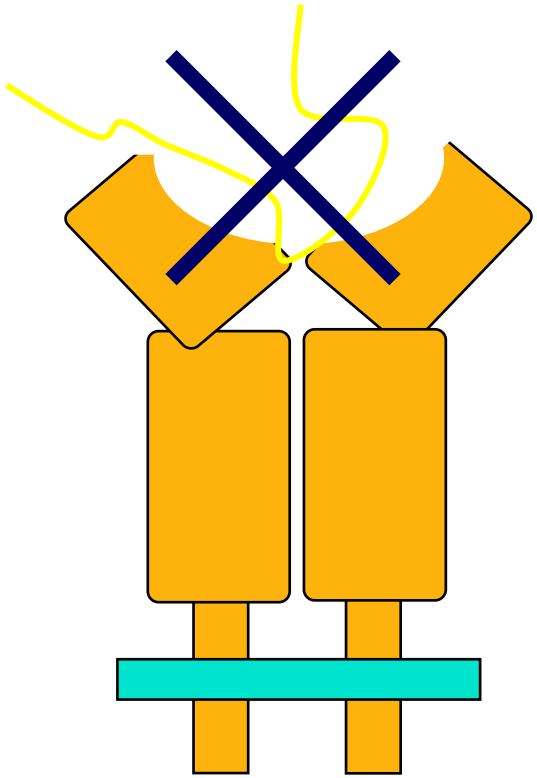


размытая → компактная

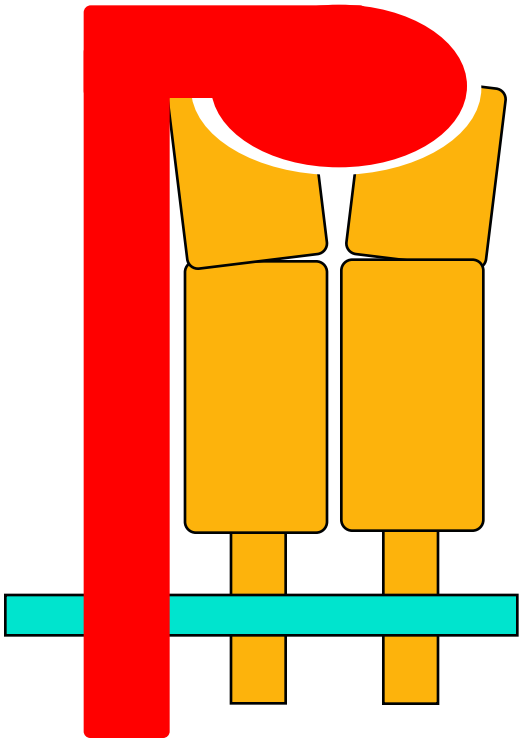
На ранних стадиях созревания молекул МНС II класса структура еще гибкая, размытая , не компактная

Созревание МНС II класса и инвариантная цепь

В ЭПР

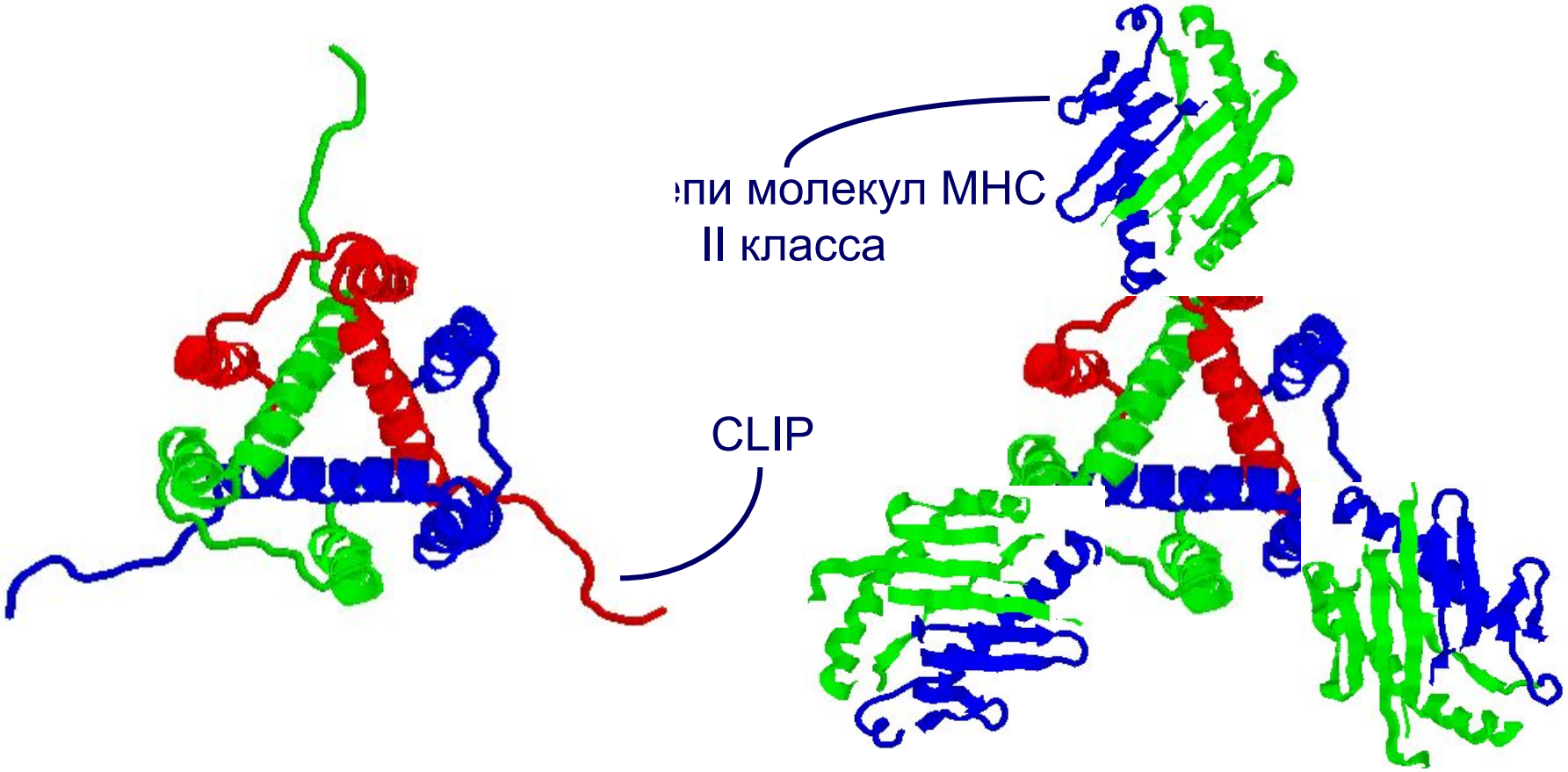


Необходимо предотвратить связывание с незрелыми молекулами МНС синтезируемых ауто - белков



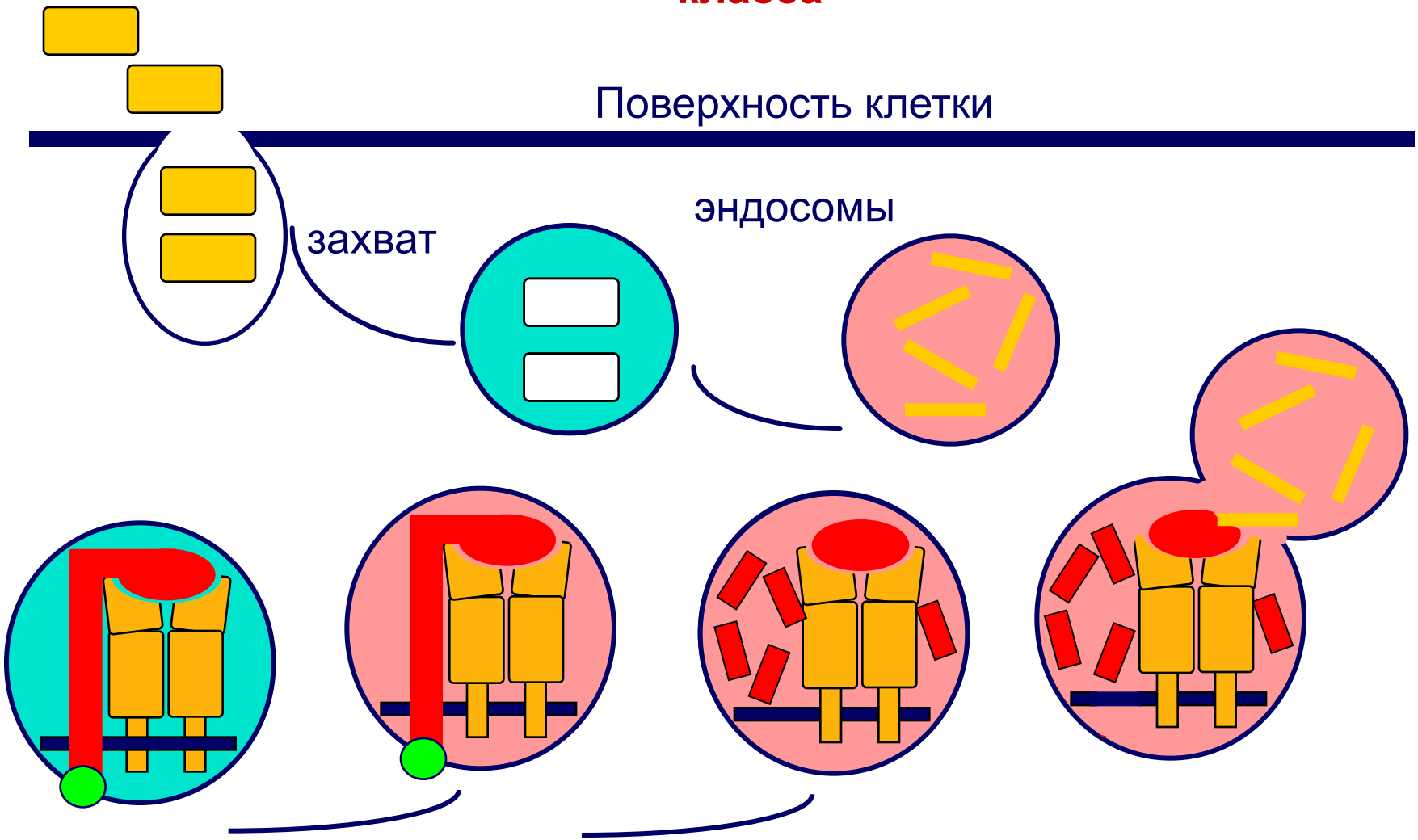
Инвариантная цепь стабилизирует молекулы МНС II класса с помощью нековалентной связи с незрелыми молекулами МНС II класса, в результате чего формируется нековалентный комплекс

CLIP – пептид инвариантной цепи



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

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

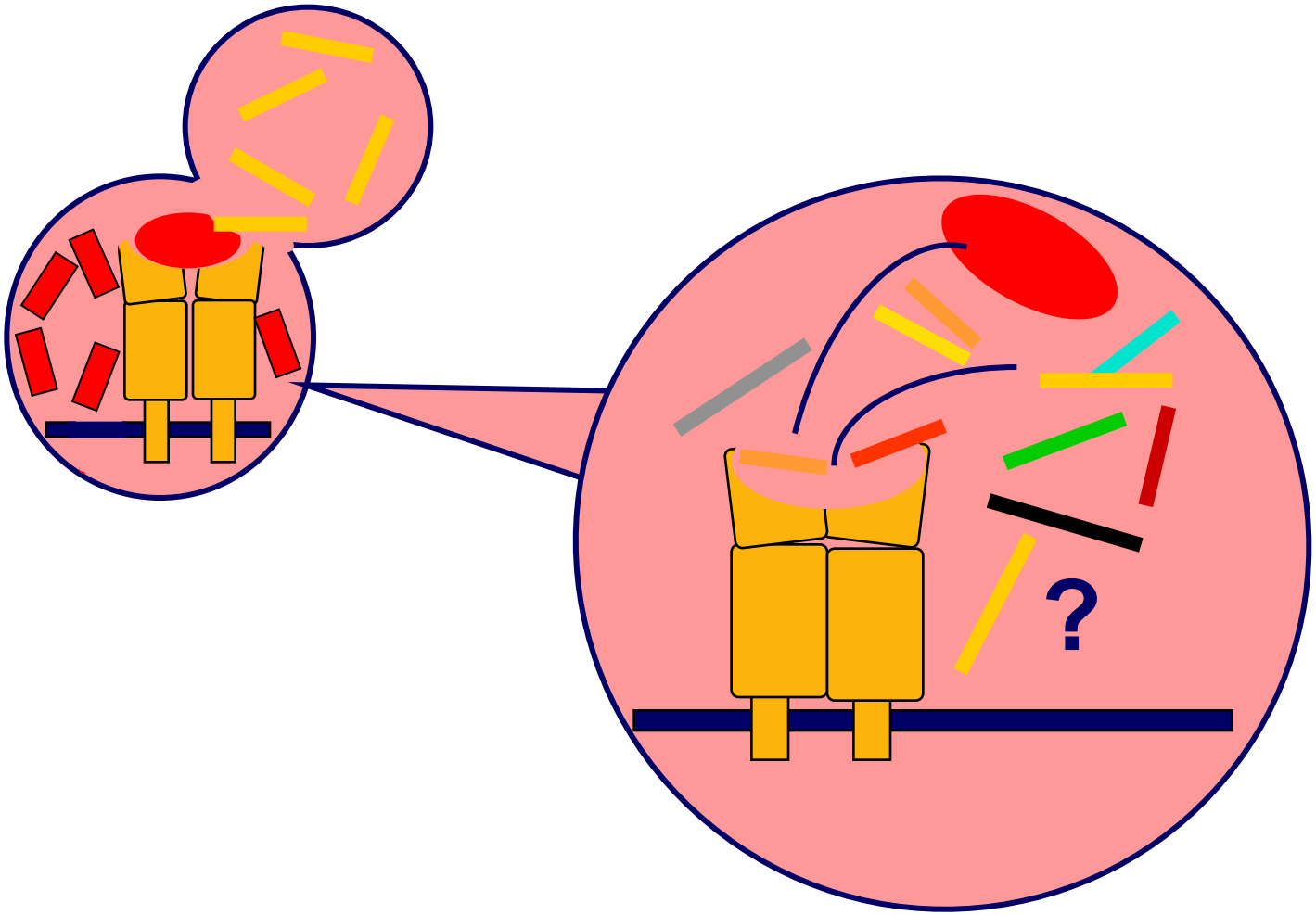


(αβinv)3 комплексы двигаются к эндосоме ин-вариантной цепью

катепсин L разрушает инвариантную цепь CLIP блокирует полость в молекуле MHC

Везикулы, содержащие молекулы MHC II класса сливаются с Ag-содержащими везикулами

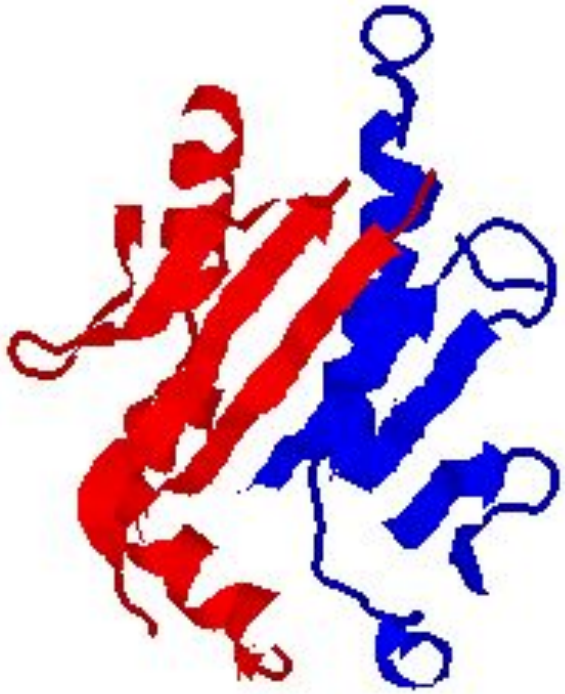
Удаление CLIP



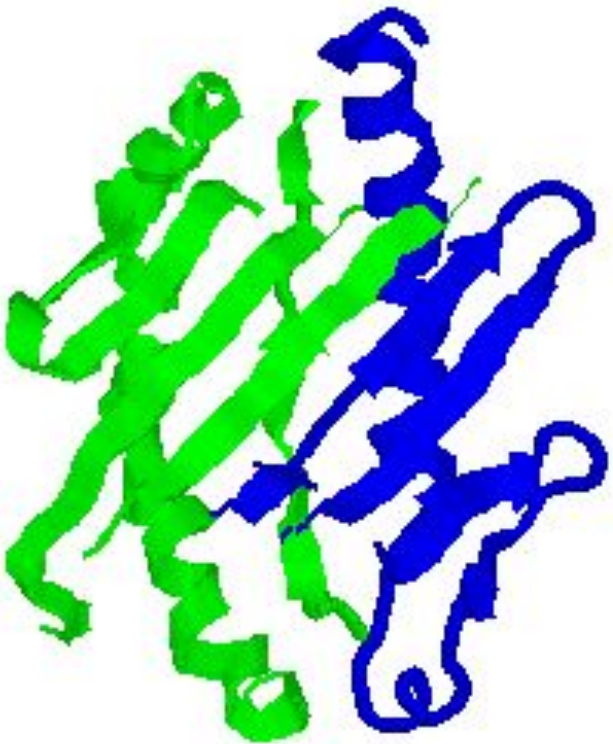
Каким образом АГ- пептид связывается с сайтом связывания?

Конкуренция между большим числом пептидов

HLA-DM помогает в удалении CLIP



HLA-DM

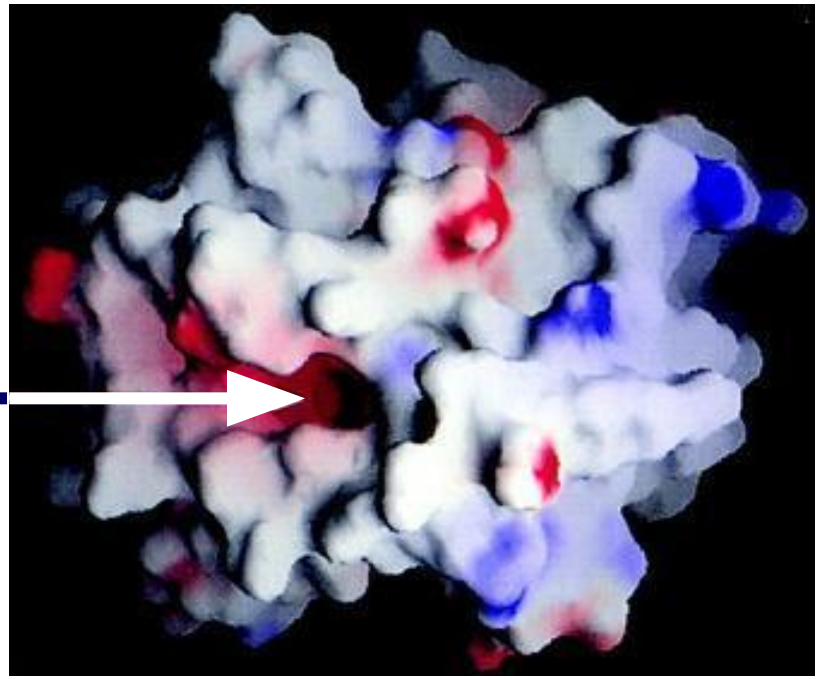


HLA-DR

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

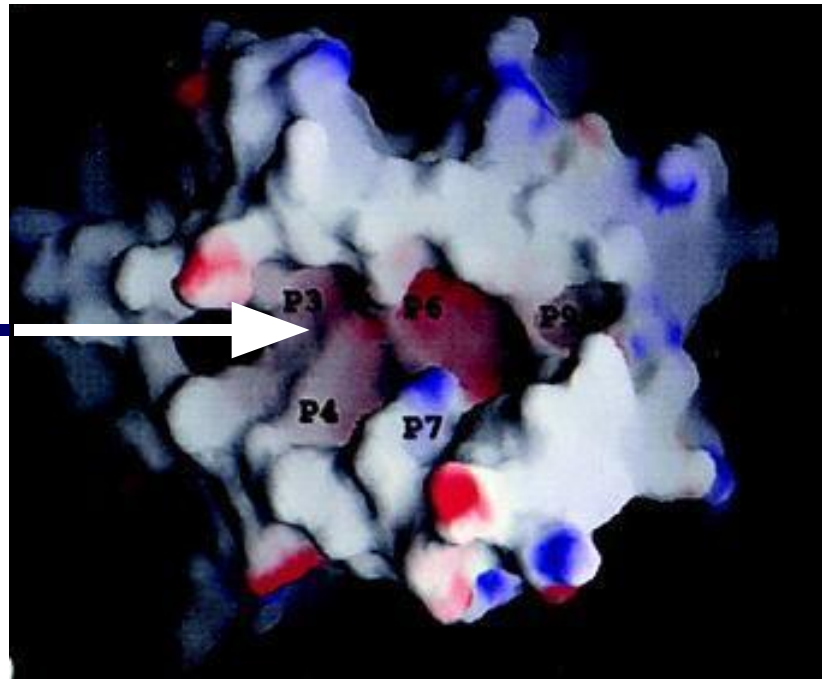
HLA-DM

Этот карман –загружен – он недоступен для АГ- пептида

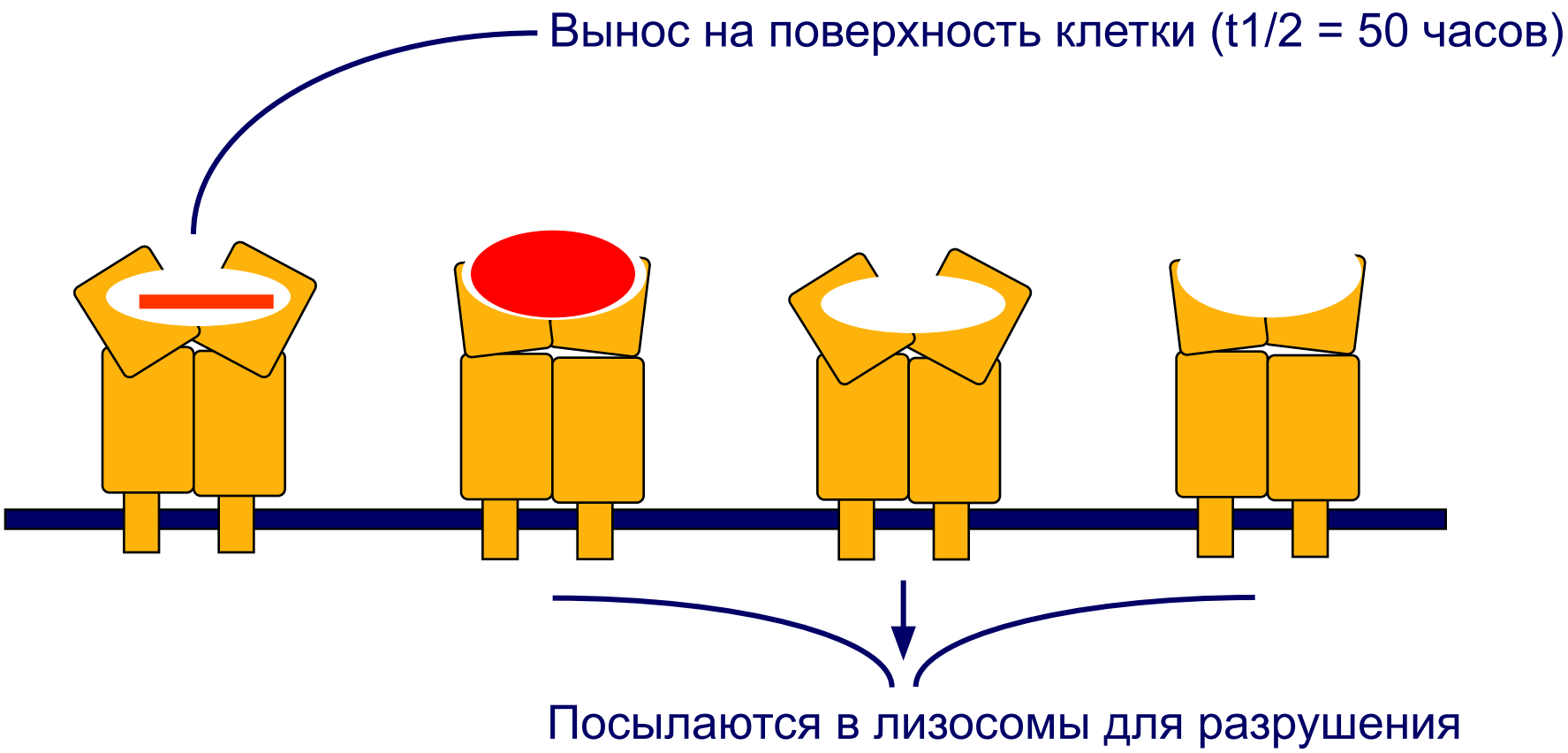


HLA-DR

Множество карманов в полости свободны для упаковки в них АГ пептида



Поверхностная экспрессия комплекса МНС II - антигенный пептид



В MIIC 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

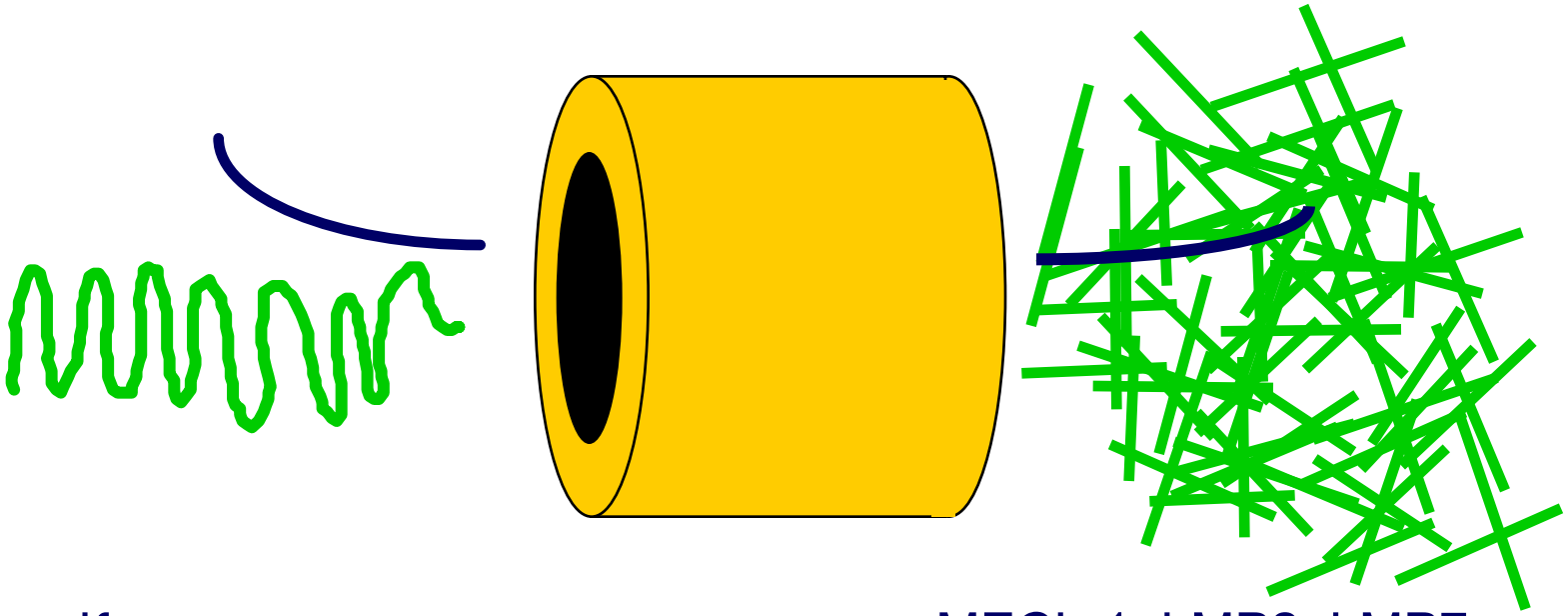
Упаковка АГ в молеулы МНС I класса отличается от процесса упаковки АГ в молекулы МНС II класса

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)

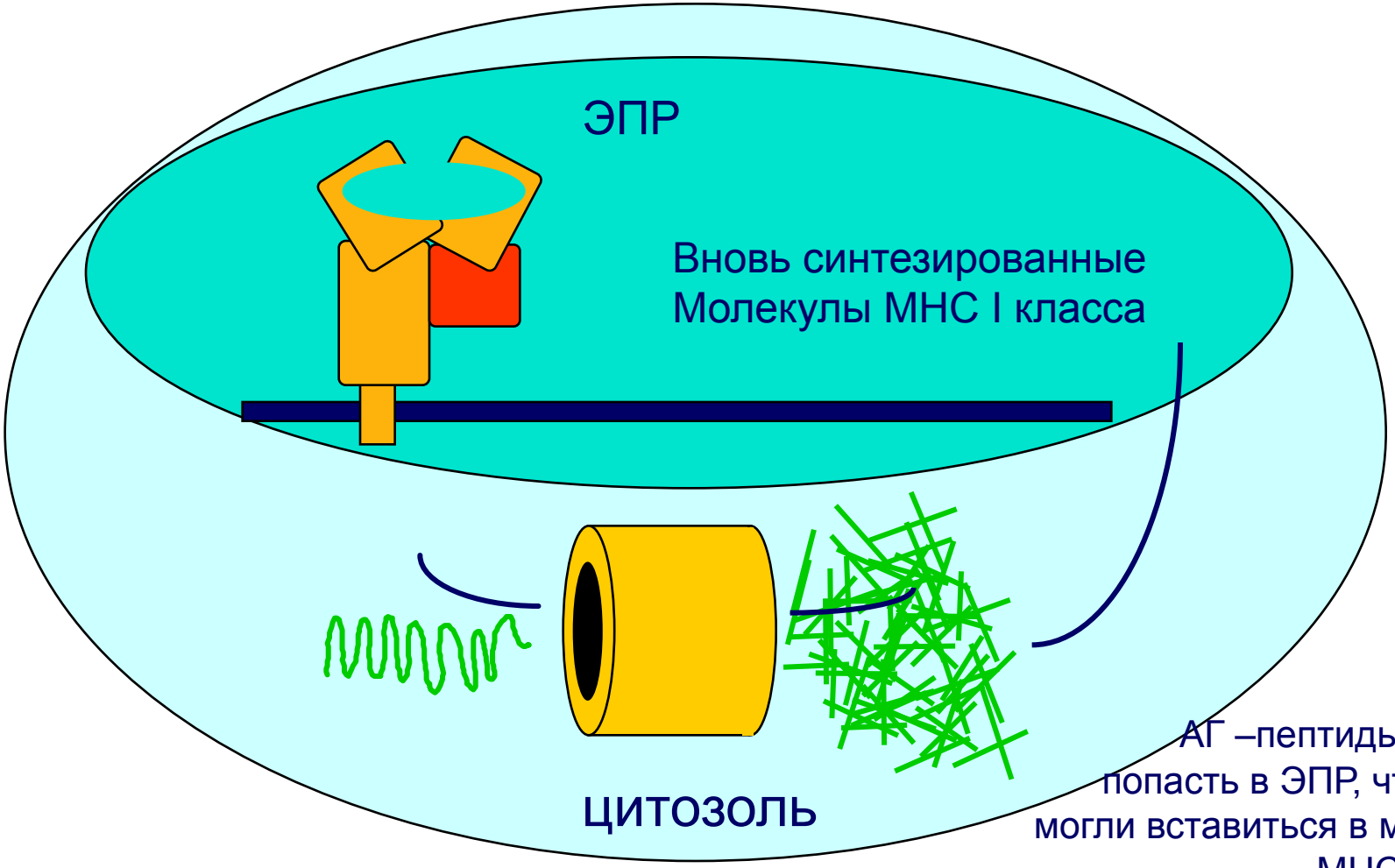


Компоненты протеосом включают MECL-1, LMP2, LMP7
Эти компоненты индуцируются IFN-γ и становятся компонентами , проявляющими протеолитические свойства.

LMP2 и 7 кодированы в MHC

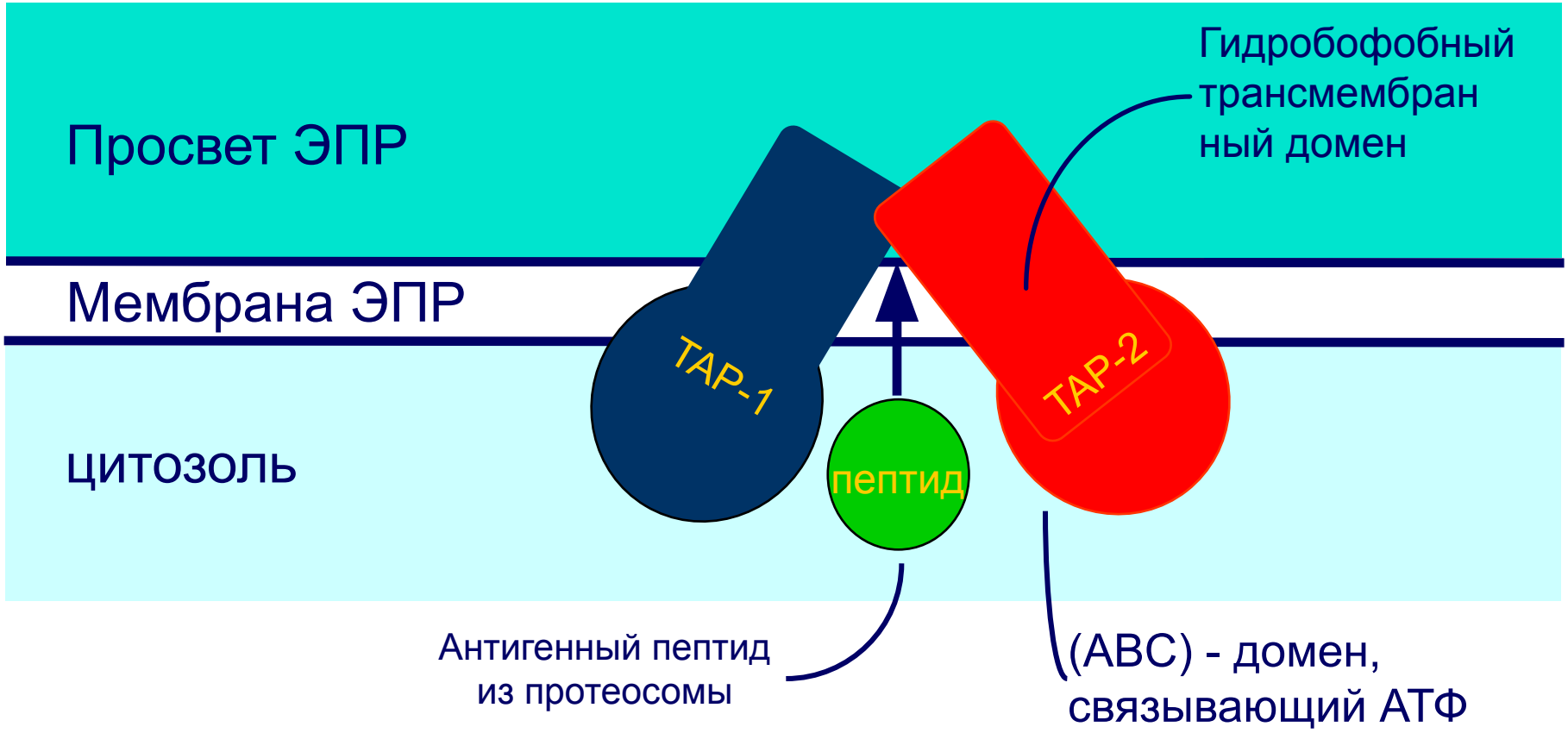
В протеосоме рвутся протеины после гидрофобных и основных аминокислот, пептиды освобождаются в цитоплазму

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



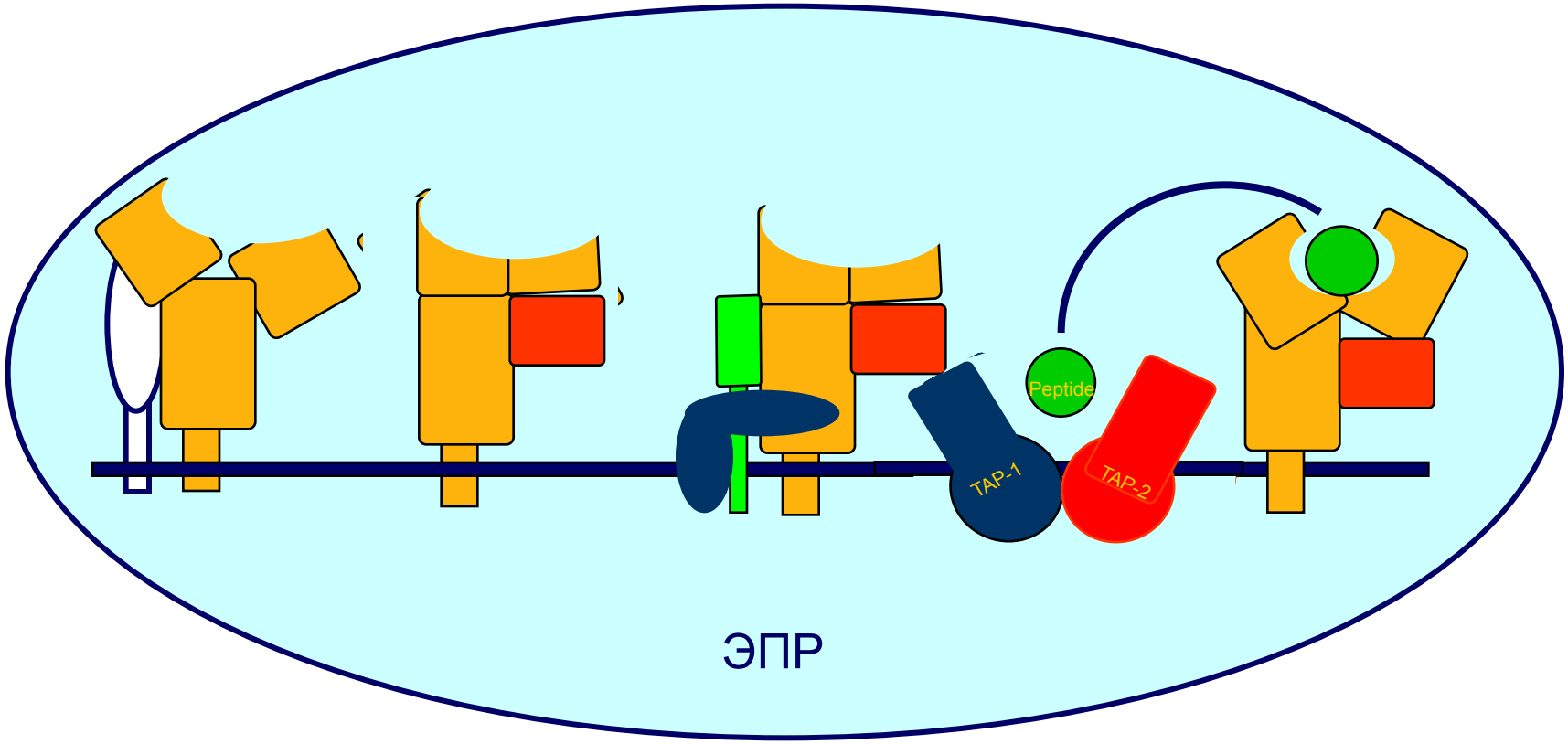
АГ –пептиды должны попасть в ЭПР, чтобы они могли вставиться в молекулы МНС I класса

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
β2-М не свяжется

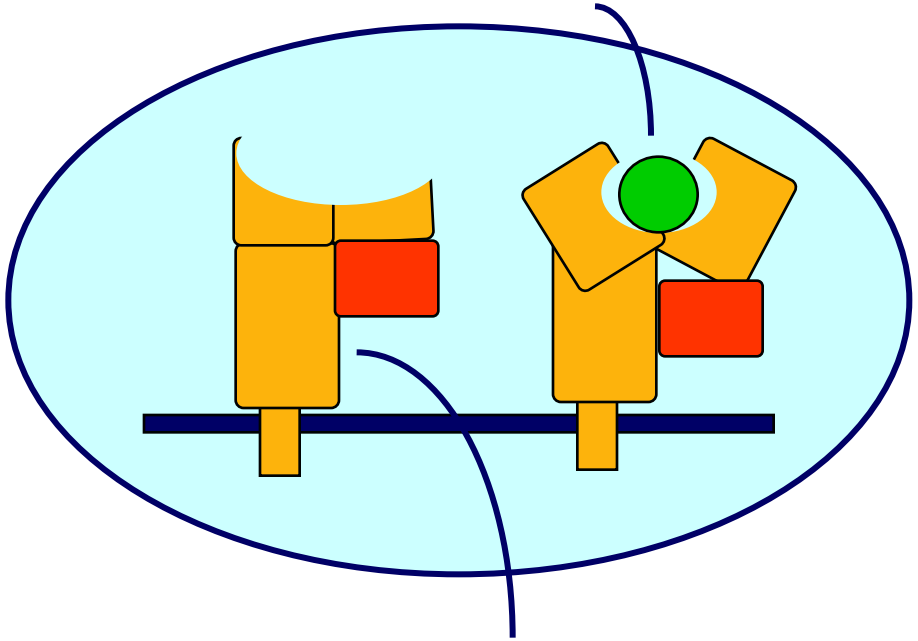
В2-М
связывает
ся и
стабилизи
рует МНС

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

Цитоплазматические
пептиды погружаются
в молекулу МНС, и
структура становится
компактной

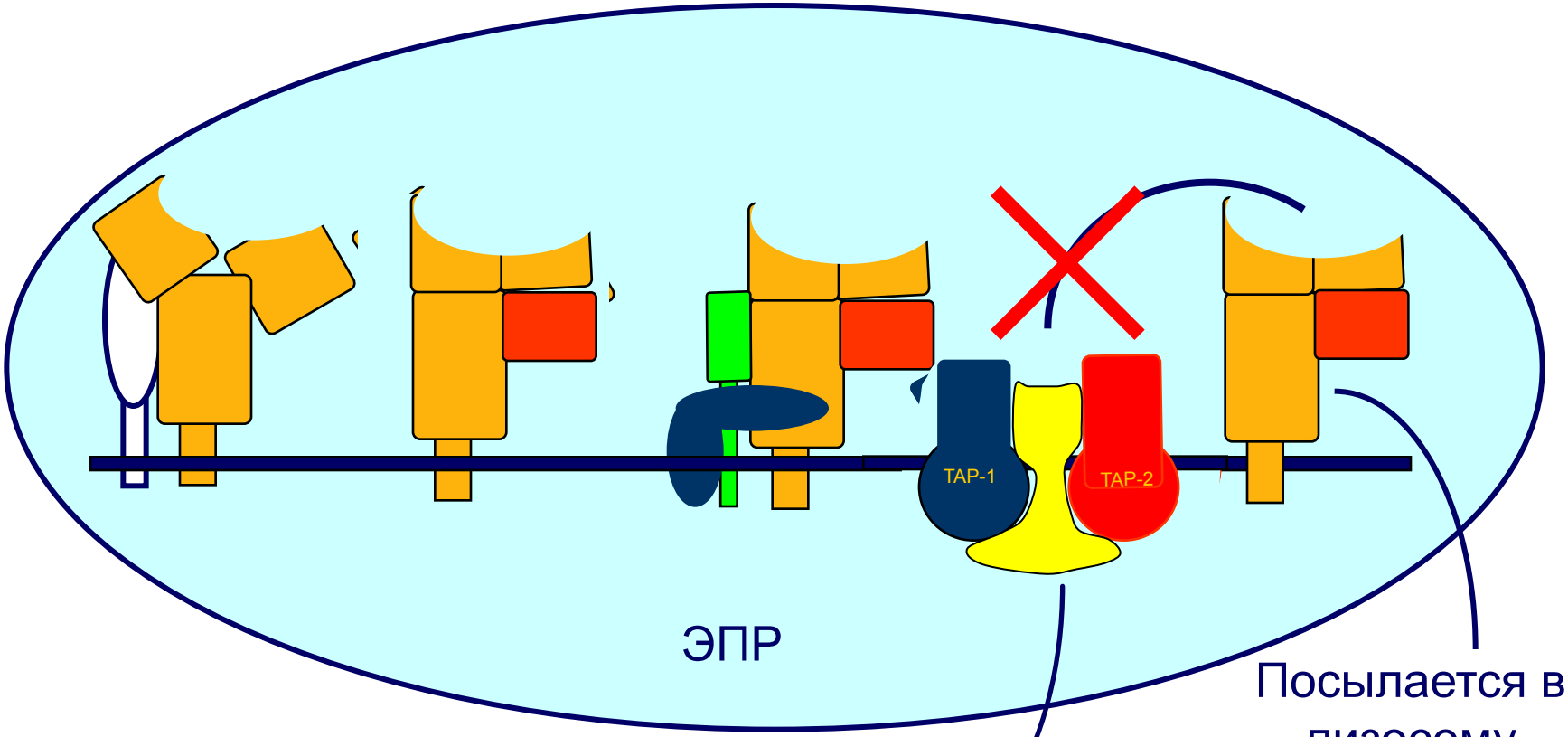
МНС I класса:

Вынос на поверхность клетки



Посылается в лизосому на деградацию

Нарушение иммунного ответа путем влияния на процессинг эндогенных антигенов

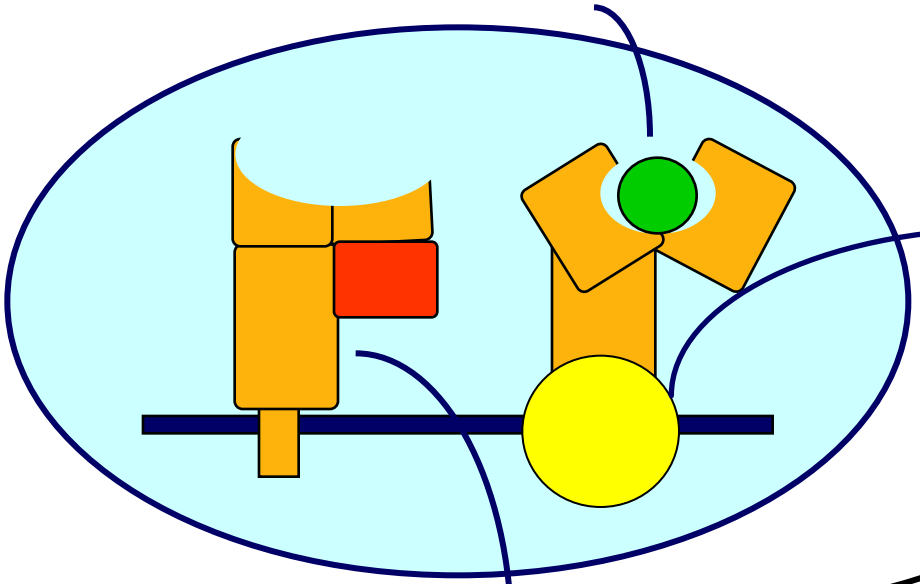


Посылается в лизосому для деградации

Herpes-V протеин блокирует транспорт вирусных пептидов в ЭПР

Нарушение иммунного ответа путем влияния на процессинг эндогенных антигенов

Нормальное экспортирование на клеточную поверхность



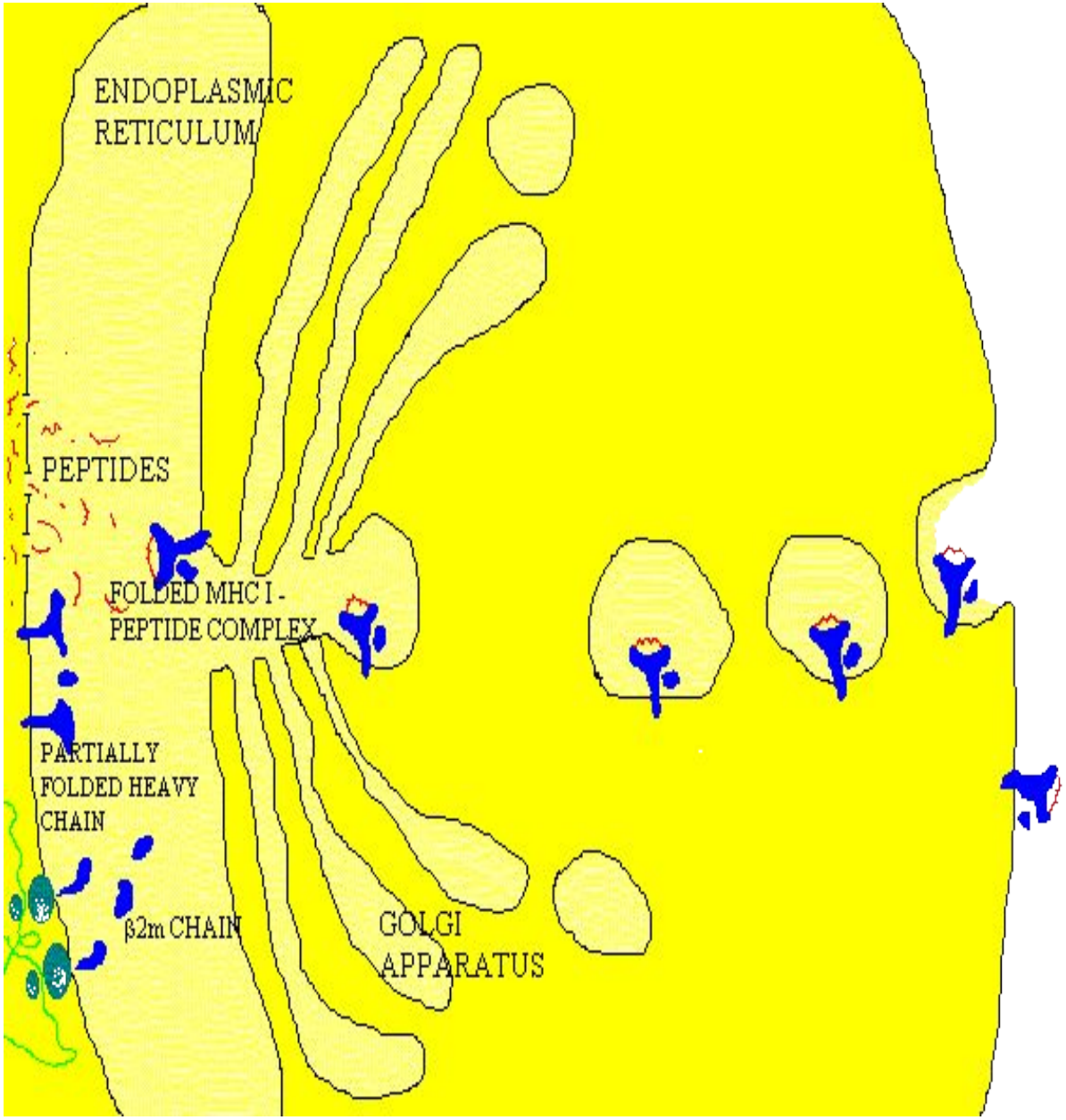
Аденовирусный про теин оставляет молекулу MHCI класса в ЭПР

Посылается в лизосому для деградации

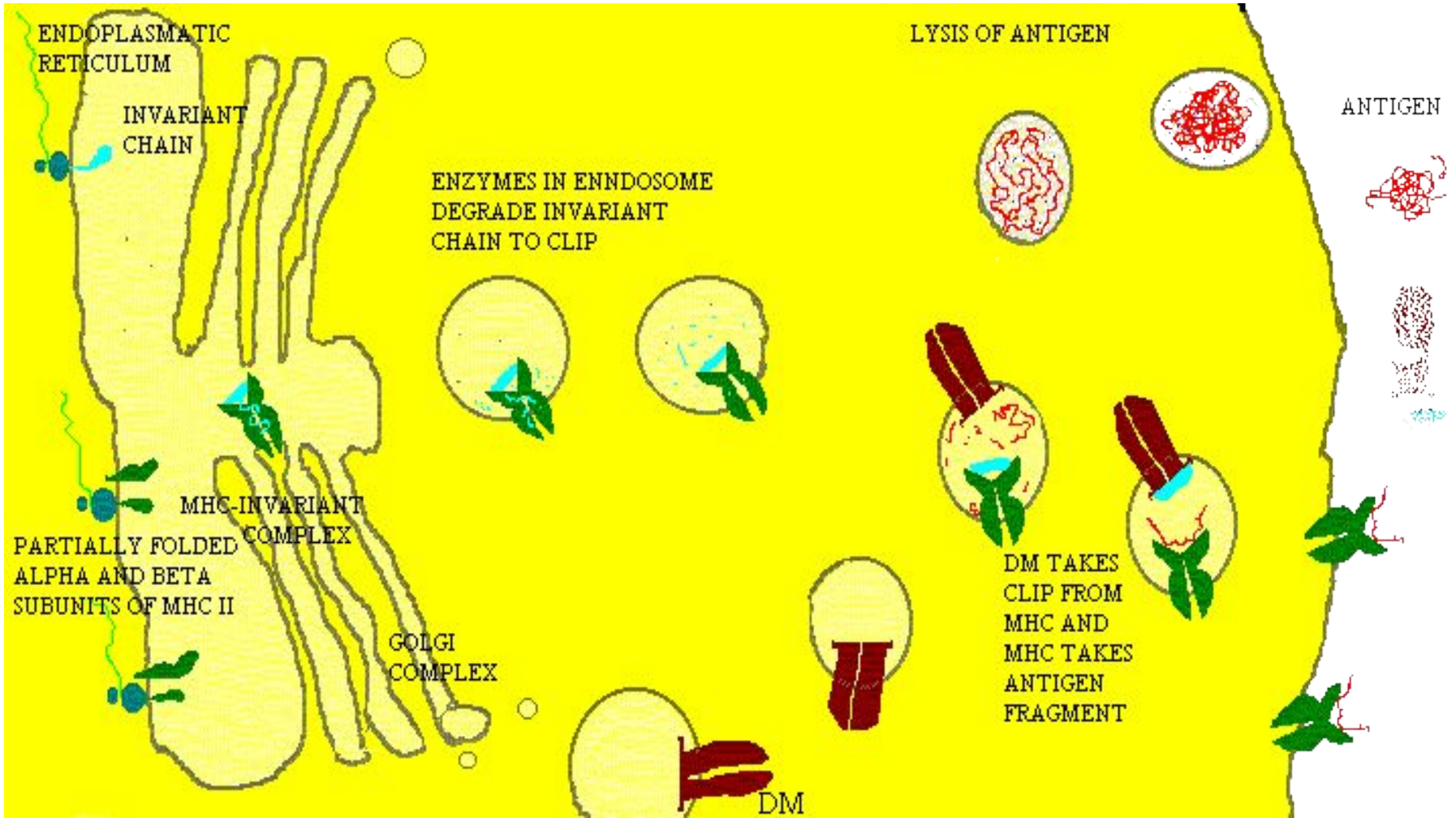
Заключение

- 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

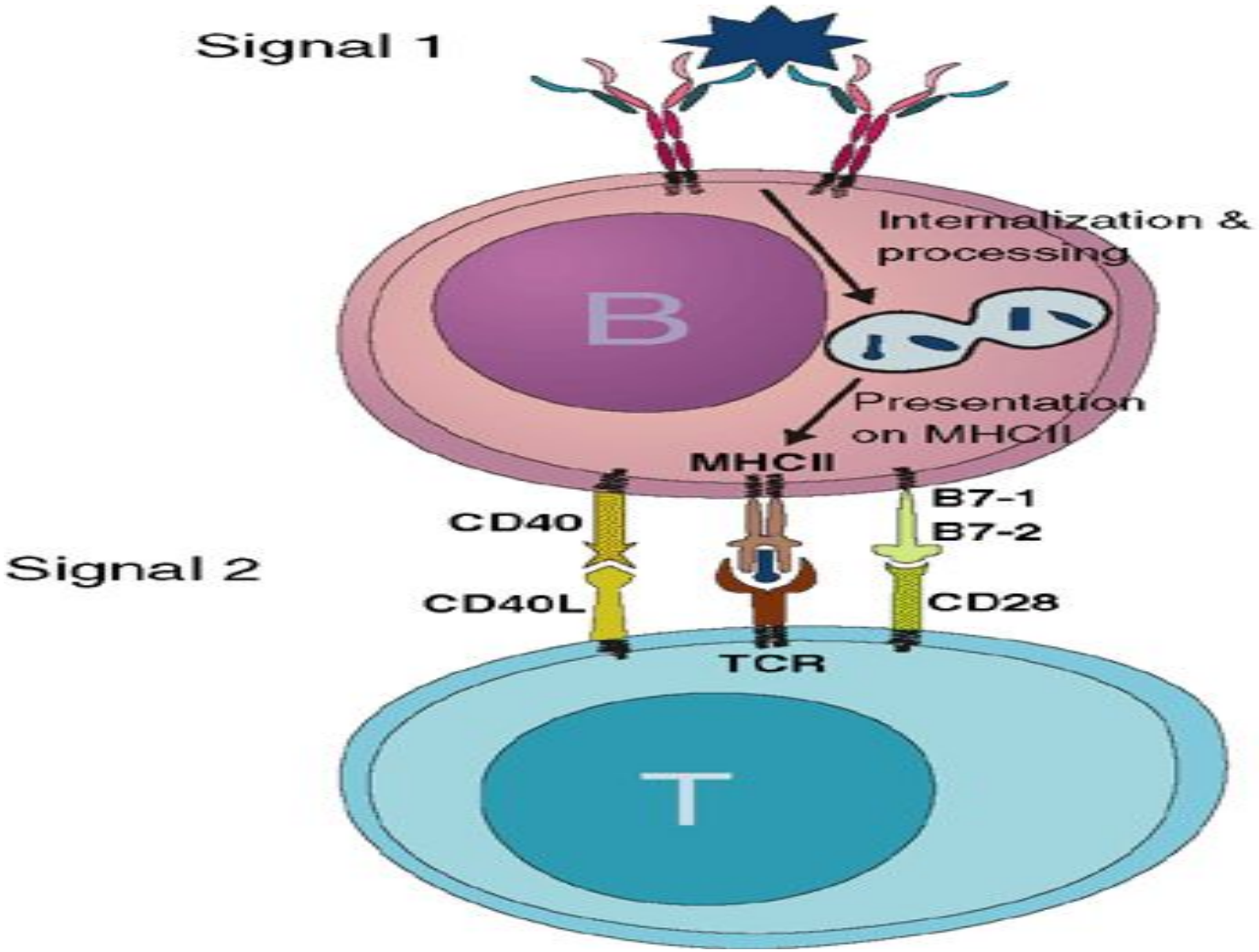
В любой ядерной клетке антигены после фрагментирования на олигопептиды транспортируются в ЭПР, где они связываются с субъединицами МНС I молекул. Образовавшийся комплекс через аппарат Гольджи попадает на наружную мембрану , где презентируется Т киллерам



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