

Презентация антигена. Активация Th0 и его дифференцировка.

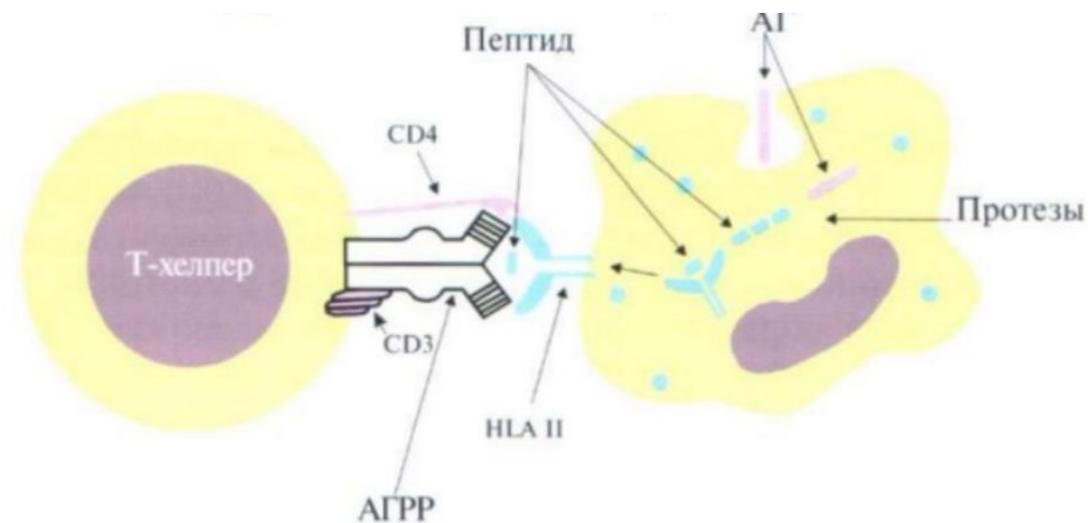
Выполнили: Деветьярова Эльмира и Шарафеева Айсылу

Презентация антигена

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ:

Презентация антигена — процесс предъявления Т-лимфоциту фрагмента антигена с целью запуска Т-клеточного ответа.

Процессинг — необходимая фаза специфической иммунной реакции, заключающаяся в расщеплении АГ до форм, доступных для взаимодействия с лимфоцитами (до эпитопов, пептидных фрагментов).



Механизм антигенной презентации

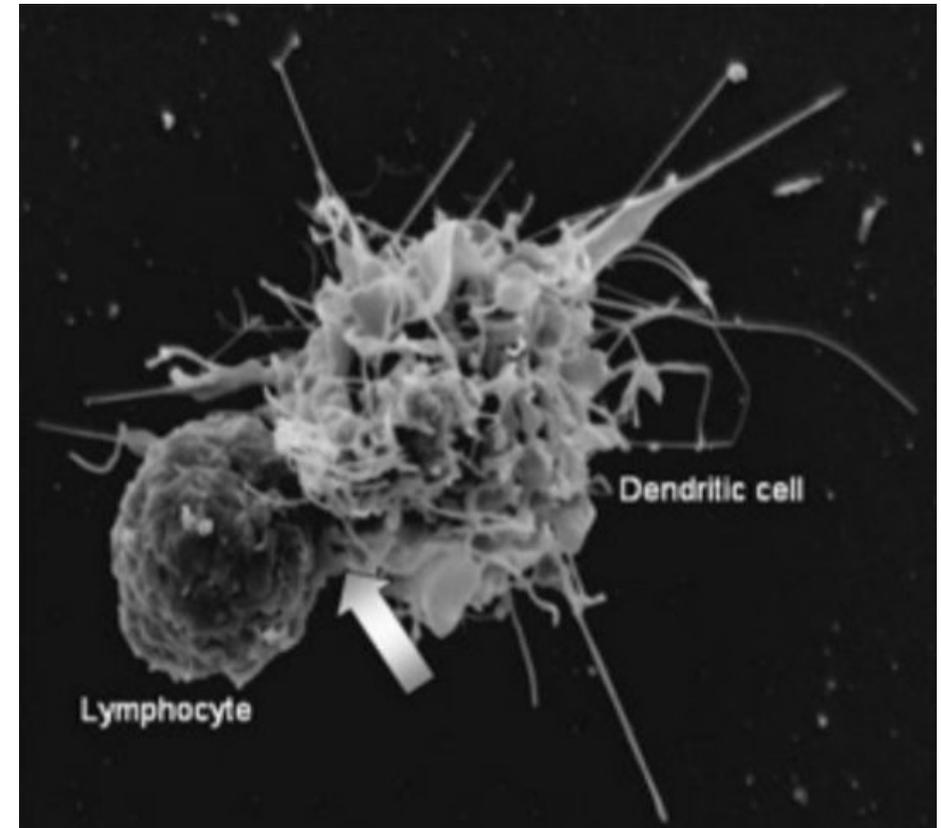
На рисунке показано, что молекулярная основа антигенной презентации состоит во взаимодействии антигенраспознающего рецептора Т-хелпера с комплексом иммунодоминантный пептид - молекула HLA II класса АПК. Для стабилизации образованного комплекса необходима молекула CD4 Т-хелпера, выступающая в роли корецептора.

Основные понятия:

Антигенпредставляющая клетка (АПК) — клетка, захватывающая АГ путем эндоцитоза, подвергая его процессингу и презентирующая его на своей клеточной поверхности.

— профессиональными АПК для лимфоцитов являются *дендритные клетки (DC)*, *B-лимфоциты*, *макрофаги* — клетки, присутствующие в барьерных тканях, поглощают патогены или их фрагменты и транспортируют их в региональный лимфатический узел.

— также эту роль выполняют эндотелиальные клетки, фибробласты, кератиноциты и некоторые другие клетки, способные при активации экспрессировать МНС и цитокины.



Электронная микрофотография дендритной клетки и T-лимфоцита в момент взаимодействия друг с другом в процессе инициации иммунного ответа

Главный комплекс ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

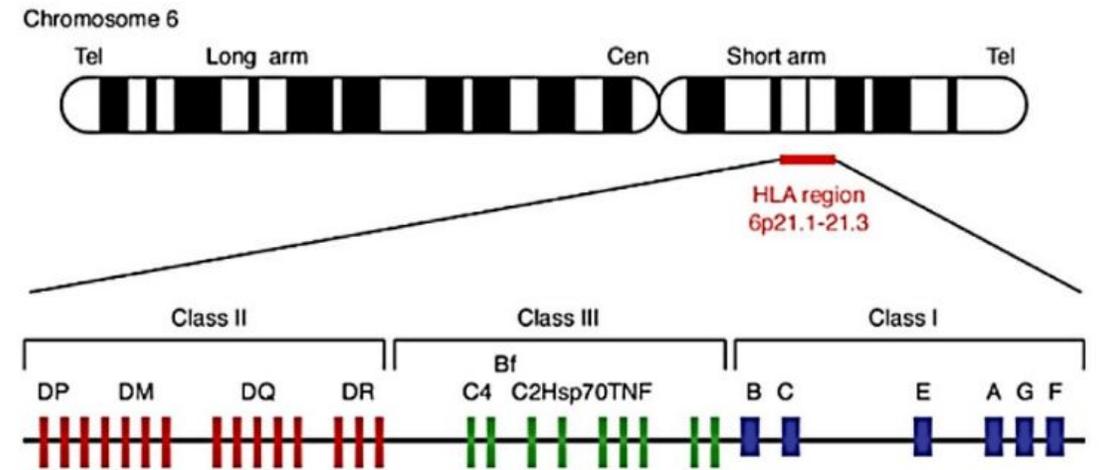
Главный комплекс гистосовместимости МНС (Major histocompatibility complex), он же HLA (human leukocyte antigen) у человека, — это группа генов, расположенных в 6 хромосоме.

Гены делятся на 2 основных класса: МНС-I и МНС-II.

— гены МНС-I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) отличаются высоким полиморфизмом и кодируют синтез молекул гистосовместимости класса I.

В дополнении к классическим локусам к первому классу относят неклассические гены – HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H;

— гены МНС-II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) контролируют синтез белков HLA II класса, которые ответственны за представление эндогенных АГ.



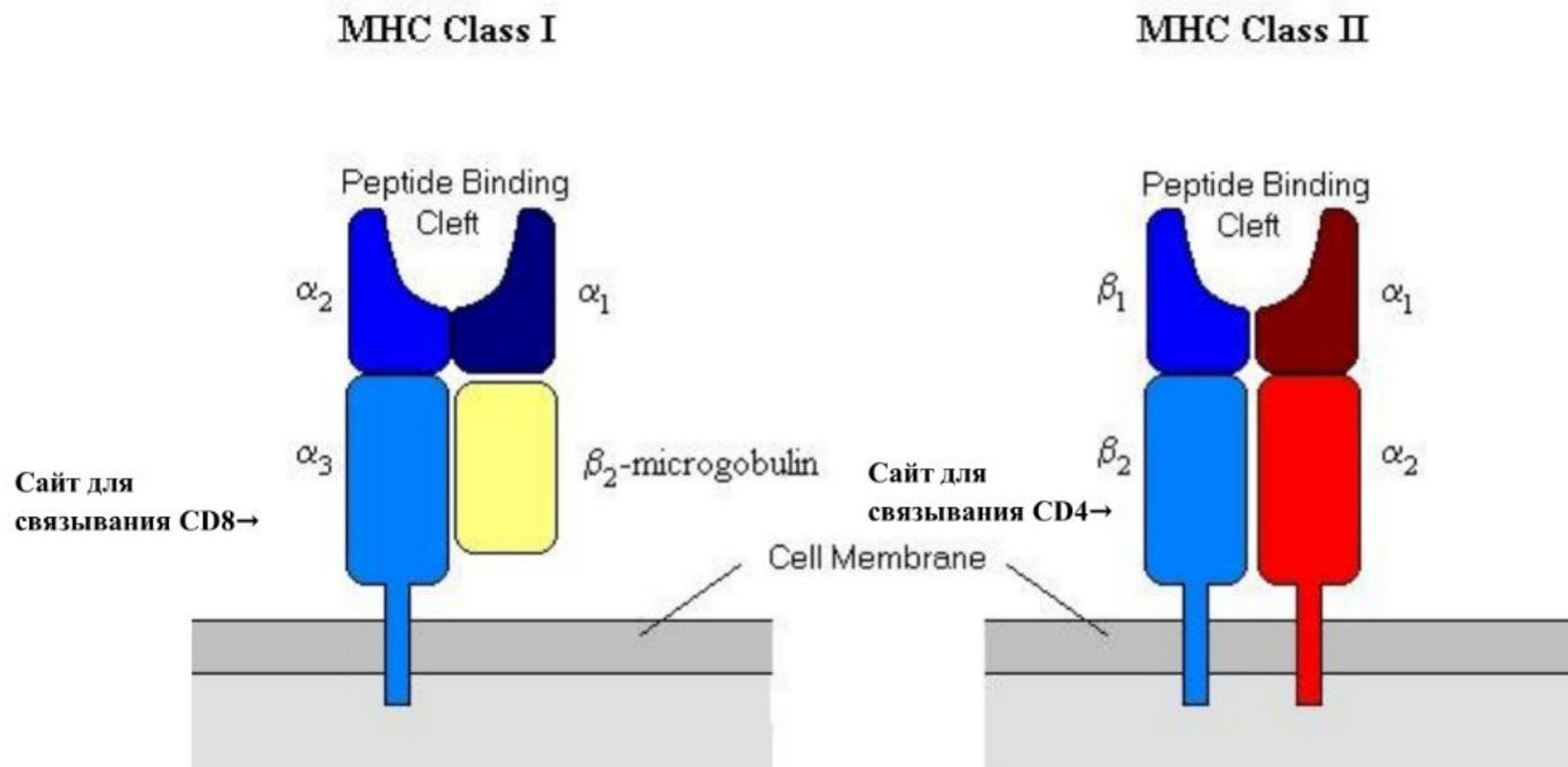
Карта главного комплекса гистосовместимости
человека

*гены класса III кодируют молекулы
врожденного иммунитета*

Главный комплекс гистосовместимости:

МНС-I	МНС-II
гетеродимер, состоящий из тяжелой α -цепи (состоит из $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$, трансмембранного сегмента и хвостового сегмента, погруженного в цитоплазму), связанной с $\beta 2$ -микроглобулином.	состоит из 2 полипептидных цепей α ($\alpha 1, \alpha 2$, трансмембранный сегмент и цитоплазматическую часть) и β ($\beta 1, \beta 2$, трансмембранный сегмент и цитоплазматическую часть).
на поверхности всех ядродержащих клеток	на мембране профессиональных АПК
связывание антигенов (пептидов) и представление Т-лимфоцитам (Т-киллерам, ЦТЛ)	презентация пептидного антигена Т-хелперам.
МНС I класса связываются с короткими (8-10 аминокислот) пептидными фрагментами, образует с пептидом меньше водородных связей	МНС II класса с более длинными (10-25 аминокислот, щель Бьоркмана), образует с пептидом больше водородных связей
Цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры) распознают эндогенные антигены (вирусные, опухолевые) в комплексе с молекулами МНС I класса.	Т-хелперы распознают экзогенные антигены (внеклеточные бактерии, токсины, аллергены) в комплексе с молекулами МНС II класса.

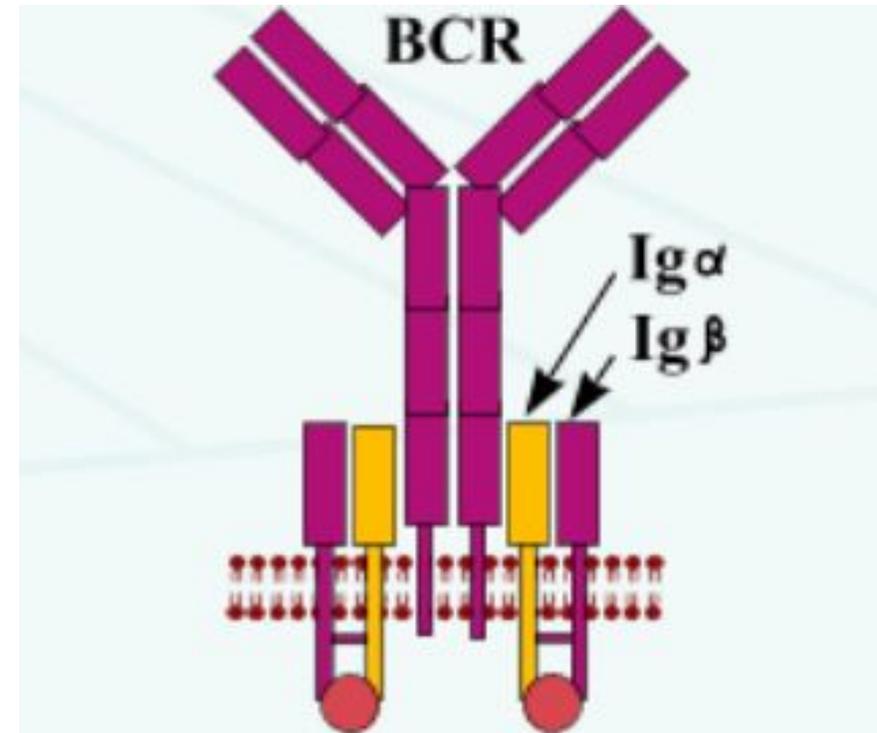
Строение МНС I и II классов:



Антигенраспознающие рецепторы В- и Т-лимфоцитов

Антигенраспознающий В-клеточный рецептор В-лимфоцитов (BcR - англ. B-cell Receptor) построен из молекулы мембранного иммуноглобулина (mIg, состоящий из двух одинаковых тяжелых H- и двух одинаковых легких - L-цепей) и двух молекул CD79 (Ig α , Ig β) - BcR имеет трансмембранные и внутрицитоплазматические сегменты, передающие внутриклеточные сигналы.

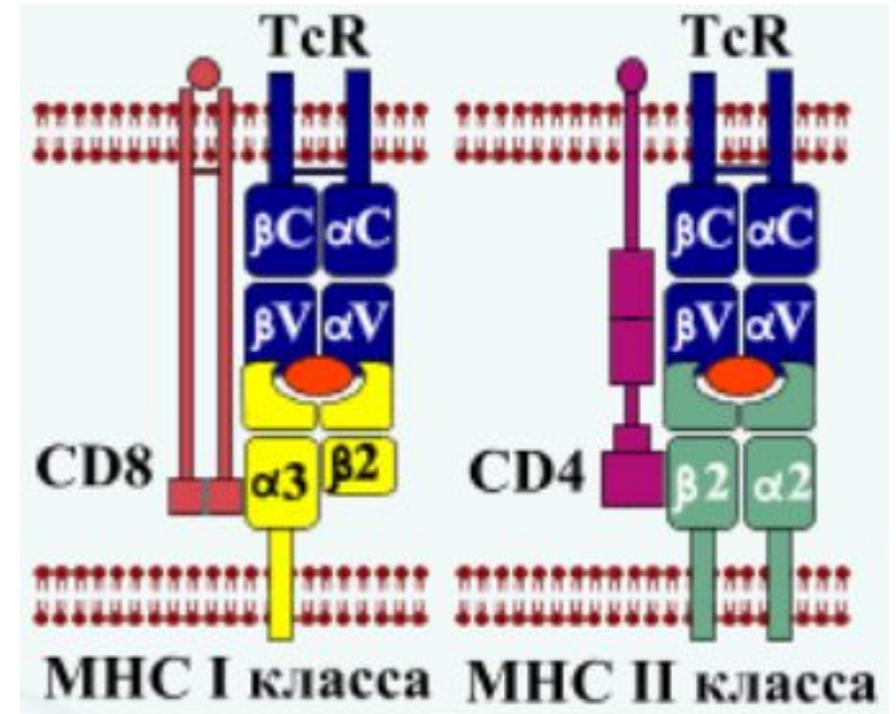
В-клетки имеют рецептор BCR распознающий свободный и связанный с мембраной антиген, а точнее говоря фрагмент молекулы антигена—эпитоп.



Строение антигенраспознающего В-клеточного рецептора В-лимфоцитов (BcR - англ. B-cell Receptor)

Антигенраспознающие рецепторы В- и Т-лимфоцитов

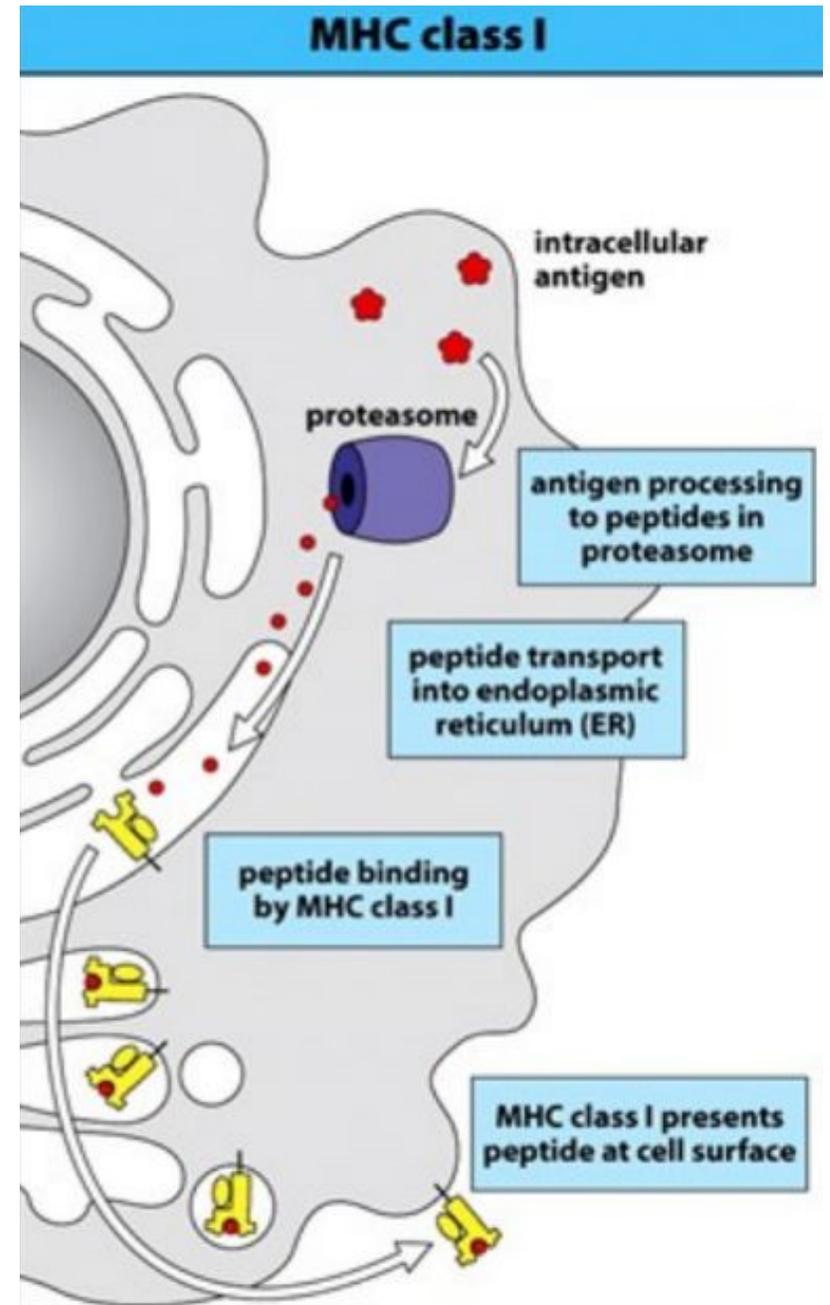
Антигенраспознающий Т-клеточный рецептор Т-лимфоцитов (TcR - англ. T-cell Receptor) имеет две формы - $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$, которые отличаются по входящим в их состав полипептидных цепей. TcR совместно с корецепторами CD8 или CD4 распознает комплекс пептид-антиген + MHC-I или MHC-II соответственно. После стимуляции антигеном CD4 Т-клетки становятся Т-хелперами, а CD8 Т-клетки становятся Т - киллерами. Презентация антигена в составе MHC рецептору TCR служит необходимым, но недостаточным условием для активации Т - клеток. Дополнительные активационные стимулы клетки получают через костимулирующие молекулы CD.



Строение Т-клеточной
Со-рецепторной
молекулы

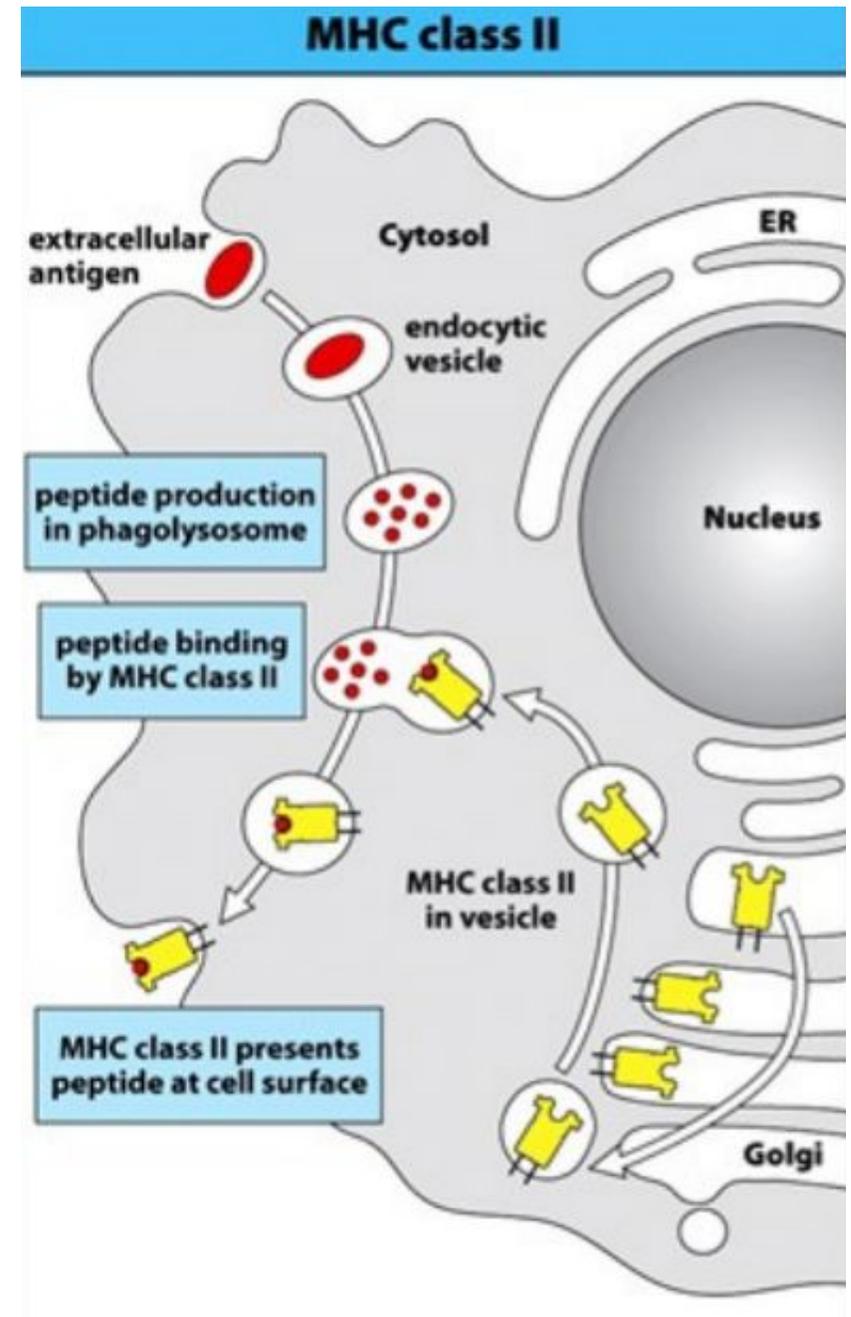
Процессинг и презентация эндогенных антигенов

- основная роль МНС I класса – экспонировать вирусные АГ для убийства зараженных клеток.
- процессинг происходит в цитозоле.
- маркировка уничтожаемых белков убиквитином.
- эндогенные белки расщепляются в протеосомах.
- деградация белков до пептидов размером от 5 до 15 АК.
- транспорт в ЭПР с помощью транспортных белков ТАР1 и ТАР2.
- МНС I связывается с кальнексином до тех пор, пока не свяжется с β 2-микроглобулином, затем МНС связывается с шаперонным комплексом и тапасином, который помогает связаться с ТАР-белками.
- в ЭПР пептиды связываются с пептидсвязывающей щелью молекулы МНС I,
- комплекс попадает в аппарат Гольджи.
- в составе везикулы транспортируются на поверхность клеточной мембраны и презентуются Т-киллерам.

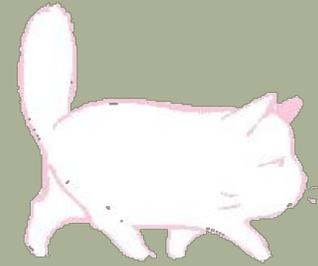


Процессинг и презентация ЭКЗОГЕННЫХ АНТИГЕНОВ

- в процессе фагоцитоза или рецептор-опосредованным эндоцитозом экзогенные белки попадают в эндосомы или фаголизосомы.
- после понижения рН происходит активация протеаз (катепсины В, D, S, L) и АГ подвергается протеолизу.
- полипептидные цепи α и β МНС II синтезируются в ЭПР.
- везикулы, содержащие МНС II, сливаются с эндосомами или фаголизосомами, содержащими экзогенные белки.
- пептидные фрагменты антигена, имеющие сродство к антигенсвязывающему участку молекулы МНСII, встраивается в щель.
- образовавшийся комплекс выносится на поверхность АПК и презентируются CD4-лимфоцитам.



Особенности:



Феномен HLA-рестрикции (ограничения)

заключается в том, что Т-хелперы распознают только тот пептид, который подан (презентирован) АПК в комплексе с молекулами HLA II класса. Таким образом, Т-лимфоциты не способны самостоятельно распознавать антигены. Следует отметить, что чужеродный пептид будет распознан Т-хелперами только в том случае, если он представлен "своими" АПК, так как взаимодействие осуществляется лишь с теми молекулами гистосовместимости, которые присущи данному организму. Функция Т-хелпера, таким образом, ограничена (рестриктирована) по молекулам HLA класса II.

Феномен двойного распознавания –

одновременное взаимодействие (распознавание) Т-клеточного рецептора (TCR) с антигенным пептидом и молекулой МНС. TCR распознает комплекс АГ+МНС

Активация Th0 и его дифференцировка

Основные понятия:



Т-хелперы — клетки, генетически запрограммированные «помогать», т. е. индуцировать размножение и (или) дифференцировку клеток других типов. Их называют Т-хелперами и Т-индукторами.

Выделяют следующие субпопуляции:

- Т-хелперы 0 (Th0) — «наивные», недифференцированные Т-хелперы;
- Т-хелперы 1 (Th1) — преимущественно способствуют развитию клеточного иммунного ответа, активируя макрофаги; основным выделяемым цитокином — интерферон-гамма;
- Т-хелперы 2 (Th2) — участвуют в противопаразитарном иммунитете и аллергических реакциях; продуцируют IL-4, 5 и 13; согласно современным представлениям они располагаются в тканях, а не в герминативных центрах лимфоузлов.
- Т-reg, Т-регуляторы — экспрессируют на поверхности молекулы CD25 и экспрессируют транскрипционный фактор Foxp3, секретируют IL-10 и трансформирующий фактор роста-beta (TGF-beta) и подавляют иммунный ответ.
- Т-хелперы 17 (Th17) — подтип Т-хелперов, который в больших количествах продуцирует провоспалительный цитокин — IL-17. Показана роль Th17-клеток в развитии аутоиммунной патологии.

Активация наивных Tho:

Активация наивных Т-клеток обычно объясняется с помощью модели 3-х сигналов:

1. Активация (сигнал 1):

Попав в лимфатические узлы, APC начинают представлять антигенные пептиды Tho:

Презентация антигена: МНС-II + АГ → TCR

2. Выживание (сигнал 2):

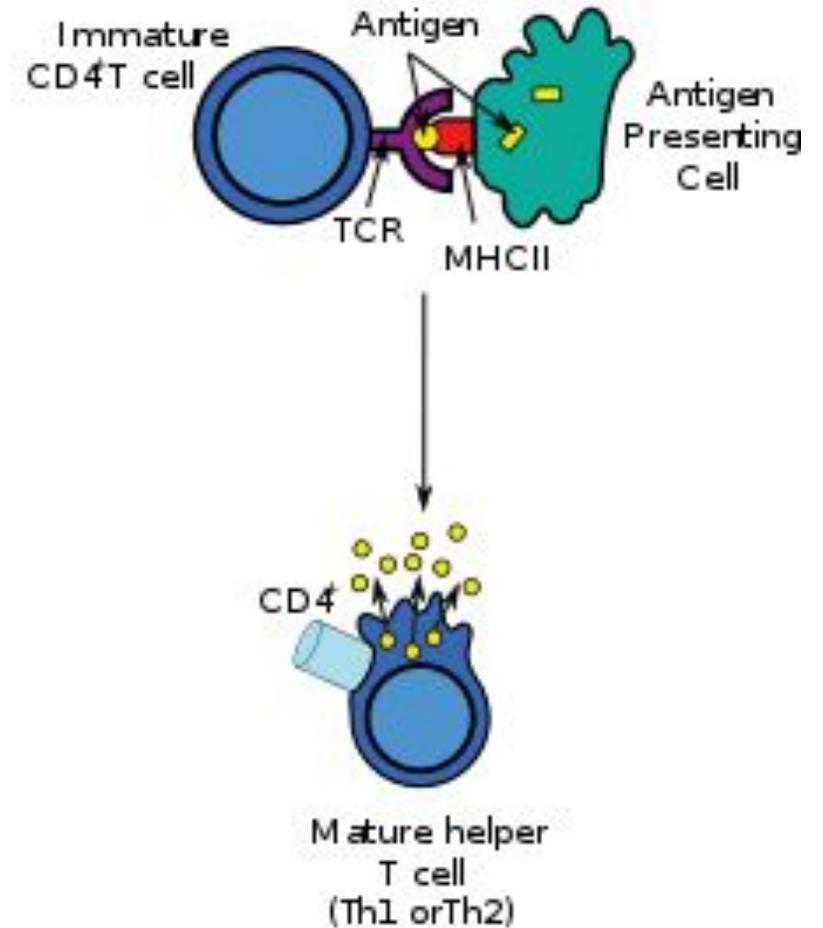
Костимуляция: МНС-II ($\beta 2$) → CD4

этап проверки является защитной мерой, гарантирующей, что Т-клетка отвечает на чужеродный антиген.

Если этот второй сигнал отсутствует, то клетка становится анергической (не будет реагировать ни на один антиген в будущем, потом апоптозируется).

3. Дифференциация (сигнал 3):

Достигается за счет высвобождения мощного фактора роста Т-клеток ИЛ-2, который действует аутокринно, и в свою очередь, активирует пути пролиферации Т-клеток.



Активация наивных Tho

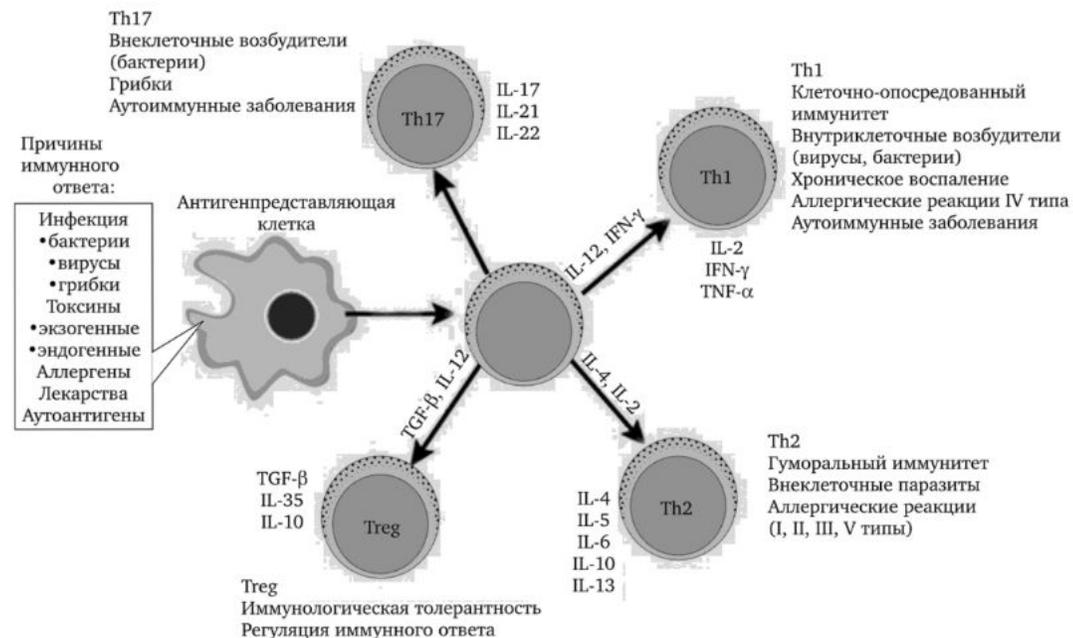
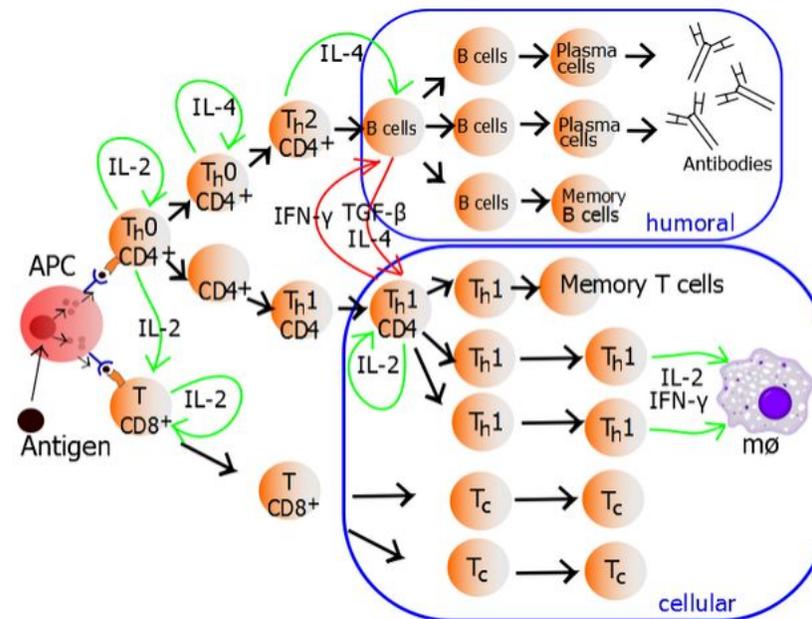
Дифференцировка Т-хелперных клеток:

Т-хелпер-предшественник получает сигнал от АПК. Деление на этом уровне происходит под воздействием множества цитокинов, интерлейкинов в частности.

Если в окружающей Th0 среде больше Ил-12, $IFN\gamma$, ТФР β , Ил-3, тогда получится Th1 типа.

Если больше Ил-4, Ил-8, Ил-6, Ил-9, Ил-10, Ил-13 – тогда будет Th2 типа.

Ключевые – Ил-4 и Ил-12.



Цитокины

Th1

IL-12 является наиболее важным цитокином, который инициирует дифференцировку клеток Th1.

IFN- γ способствует дифференцировке клеток Th1 и ингибирует дифференцировку клеток Th2.

IL-18 и IL-12 обладают выраженным синергетическим эффектом в продукции IFN- γ

STAT4 участвует в дифференцировке клеток Th1, регулируя передачу сигналов IL-12. Это важный регулятор сигнального пути JAK/STAT.

Th2

IL-4 может индуцировать дифференцировку Th2 через STAT6.

IL-13 и IL-4 имеют общую субъединицу IL-4R, индуцируя одинаковую экспрессию генов и воспалительную реакцию.

Факторы транскрипции

T-bet (также известный как T-box 21) является недавно открытым Th1-специфическим транскрипционным фактором.

NFAT неспецифический транскрипционный фактор

C-maf представляет собой фактор транскрипции, который специфически экспрессируется в клетках Th2. Активация C-maf индуцирует экспрессию IL-4 и способствует дифференцировке Th2.

GATA-3 представляет собой транскрипционный фактор семейства GATA, который избирательно экспрессируется в Th2 и активируется во время дифференцировки Th2

NFAT неспецифический транскрипционный фактор



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!