

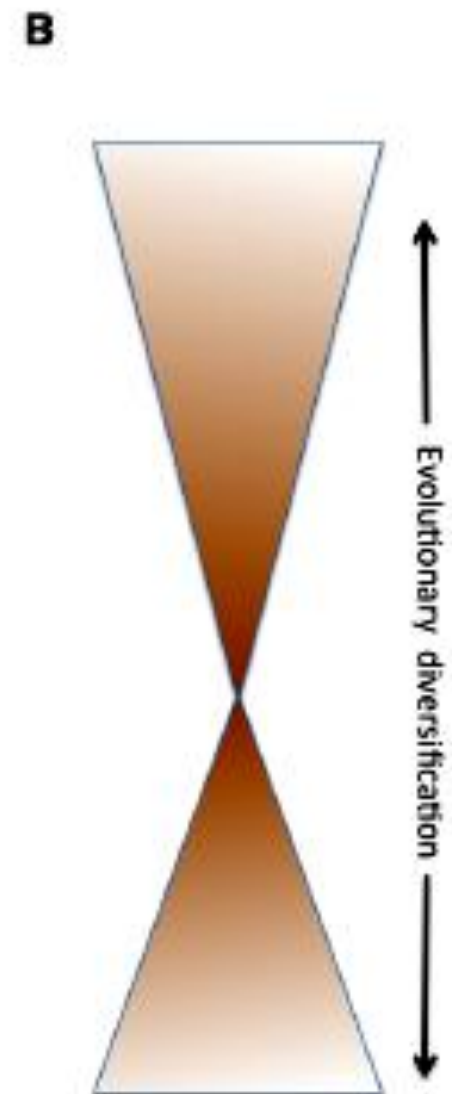
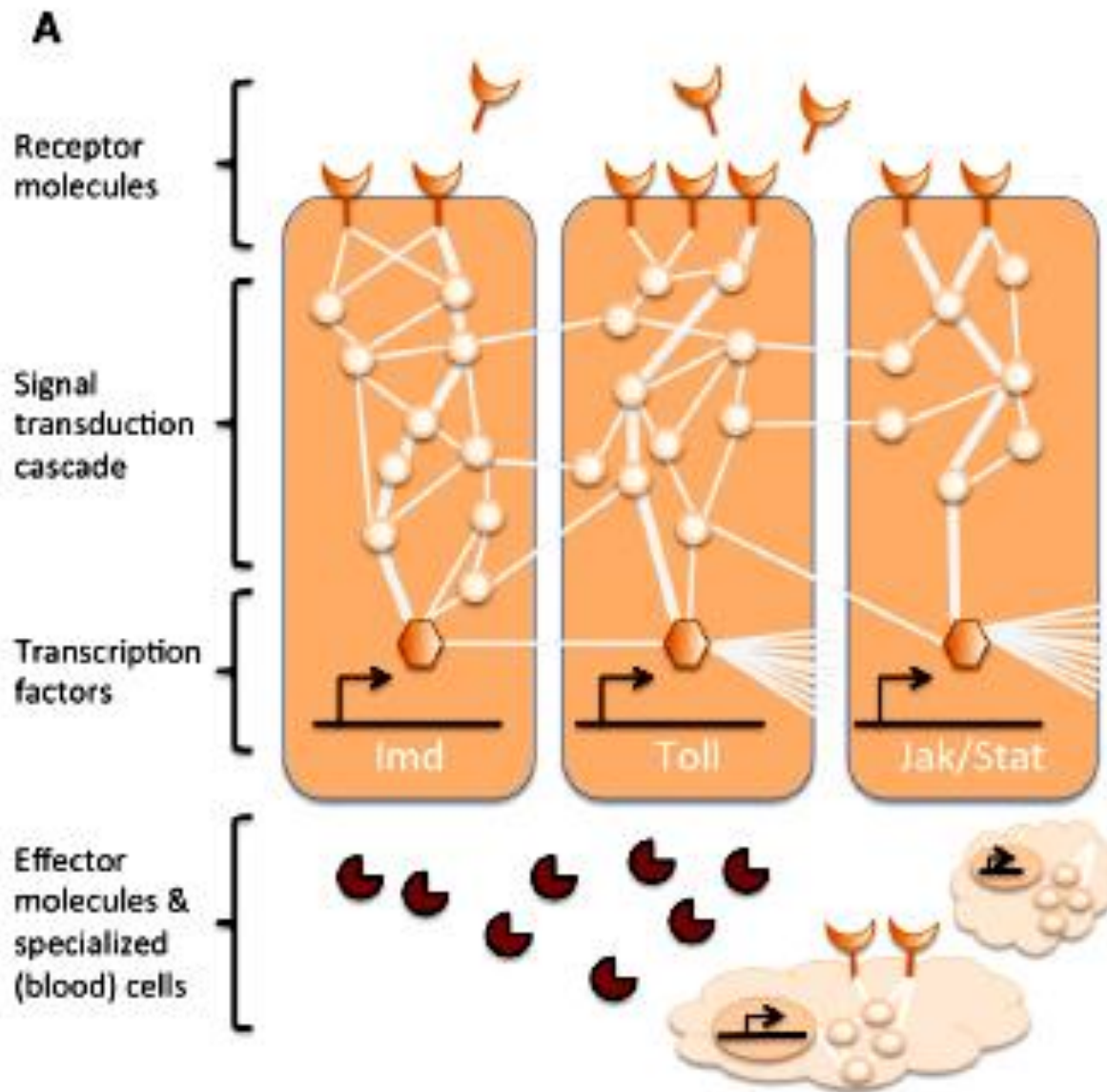
Odporność nabyta: podstawy rozpoznawania antygenów przez limfocyty T

- Główny układ zgodności tkankowej
- Restrykcja MHC
- Przetwarzanie i prezentacja antygenu
- Komórki prezentujące antygen

prof. dr hab. Nadzieja Drela
Wydział Biologii UW
Instytut Biologii Funkcjonalnej i Ekologii
Zakład Immunologii
ndrela@biol.uw.edu.pl



„Genetyczne sieci” odporności: sieci interakcji koordynujących odpowiedź odpornościową



Komentarz do slajdu nr 2:

A/ Szereg powiązanych ze sobą sieci interakcji koordynuje odpowiedź immunologiczną. Składają się na nie białka uczestniczące w transdukcji sygnałów regulujących syntezę czynników transkrypcyjnych. Aktywacja głównych szlaków sygnałowych skutkuje syntezą cząsteczek efektorowych oraz proliferacją i różnicowaniem komórek efektorowych. Szlaki te zapoczątkowane są przez receptory błonowe bądź receptory rozpuszczalne. Szlaki są modyfikowane przez wiele różnych białek.

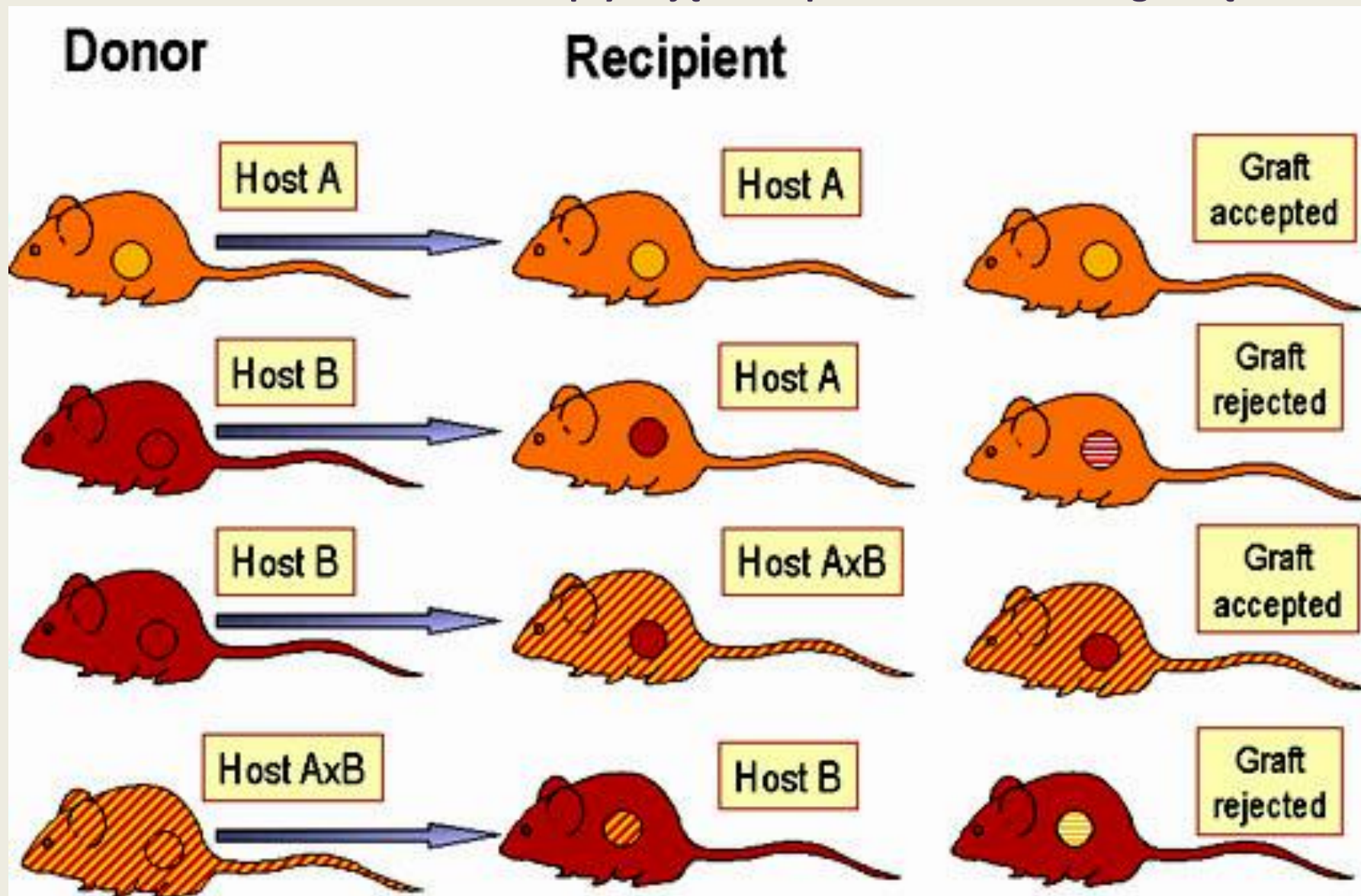
B/ Główne składniki tej sieci, np. czynniki transkrypcyjne i białka tworzące kompleksy z czynnikami transkrypcyjnymi są często ewolucyjnie konserwowane. Ewolucyjne zróżnicowanie występuje na poziomie obwodowym: komórek efektorowych i cząsteczek efektorowych.

MHC:

Główny układ zgodności tkankowej

„Znaczniki tożsamości” komórek ssaków:

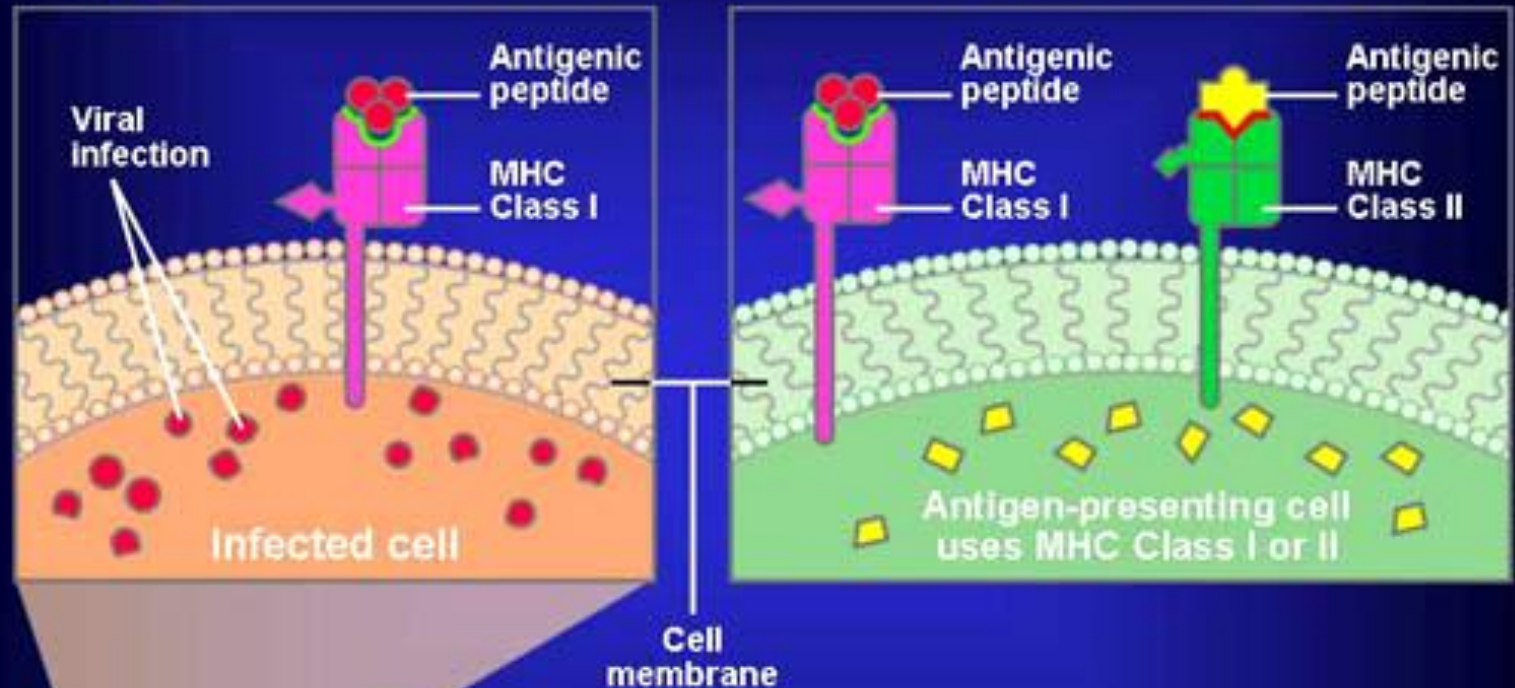
takie same lub różne wpływają na odpowiedź immunologiczną



MHC: Najbardziej zróżnicowane geny kręgowców - loci MHCI i MHCII

- Geny polimorficzne kodujące receptory powierzchniowe: powierzchniowe białka MHC klasy I i klasy II wiążące peptydy antygenowe prezentowane limfocytom T.
- Białka MHC poprzez prezentację Ag kontrolują odpowiedź swoistą komórkową i humoralną. Regulują wrażliwość lub oporność na infekcje i choroby autoimmunizacyjne.
- Białka MHC są receptorami kontrolującymi odpowiedź na antygeny własne i obce, zatem odpowiadają za reakcje na antygeny obcych tkanek, nadmierną reakcję na własne tkanki, odpowiedź na patogeny.
- U człowieka region DNA zawierający około 4 mln par zasad, 0,1% ludzkiego genomu, zawierający ponad 200 kodujących loci.

Markers of Self: Major Histocompatibility Complex



Na komórkach somatycznych występują białka MHC I
Na komórkach prezentujących antygen: MHC I i MHC II

Komentarz do slajdu nr 7:

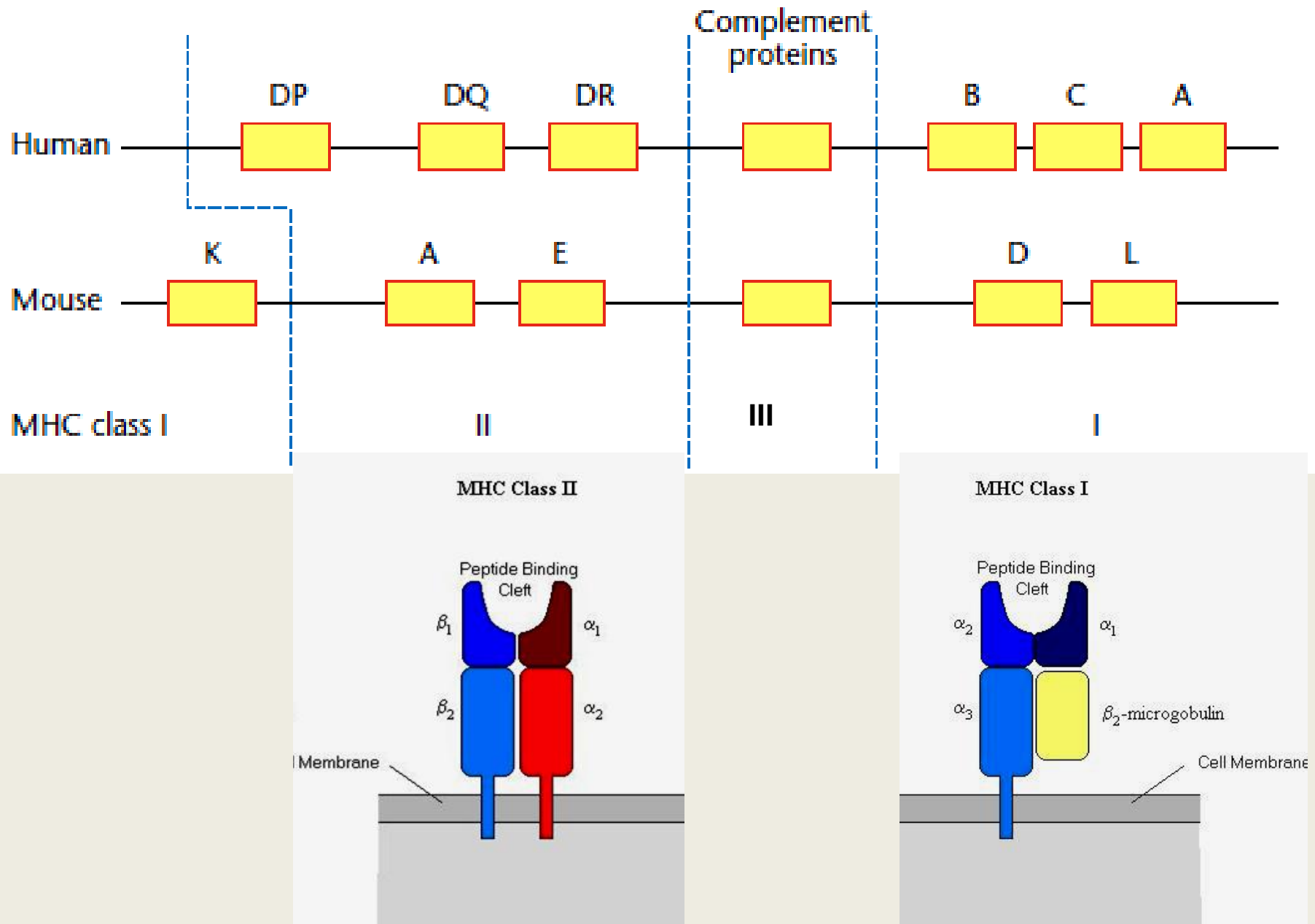
Białka MHC klasy I tworzą kompleksy z peptydami pochodzącymi z degradacji antygenów białkowych wewnątrzkomórkowych (patogenów wewnątrzkomórkowych, a także białek własnych).

Białka MHC klasy II tworzą kompleksy z peptydami pochodzącymi z degradacji antygenów białkowych patogenów zewnątrzkomórkowych. Czy cząsteczki MHC klasy II mogą wiązać własne peptydy? Wyniki badań wskazują, że mogą, badania są w toku. Wskazywałoby to na udział komórek prezentujących antygen w indukcji chorób autoimmunizacyjnych poprzez prezentację peptydów własnych w kompleksach z MHC II.

Główny układ zgodności tkankowej: nagrody Nobla

- 1980 – George Snell (USA), Jean Dausset (Francja), Baruj Benacerraf (USA) rola powierzchniowych antygenów H komórek (MHC) i ich roli w odpowiedzi odpornościowej
- 1996 - Peter C. Doherty (Australia), Rolf M. Zinkernagel (Szwajcaria) rola MHC w rozpoznawaniu antygeny przez limfocyty T

MHC: najprościej



Komentarz do slajdu nr 10:

Ssaki mają klastry genów składających się na układ MHC. Produkty tych genów odpowiadają za wzajemne rozpoznanie komórek i rozróżnienie między obcym i własnym. Geny kompleksu MHC występują na chromosomie 6 u człowieka i 17 u myszy.

Główną funkcją białek MHC kl. I jest prezentacja antygenów (peptydów) limfocytom Tc (T cytotoksycznym).

Białka MHC kl.II prezentują peptydy limfocytom Th (T helperowym).

Geny MHC kl. III kodują białka o funkcjach odpornościowych: dopełniacza, cytokiny prozapalne

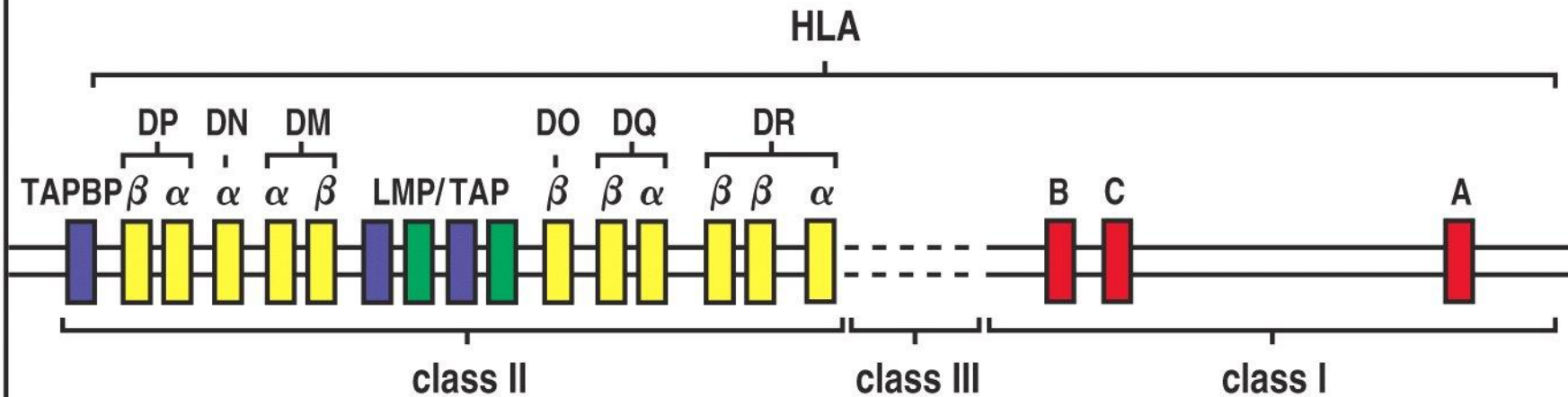
Uproszczony schemat MHC (a)

Kompleks	H-2 (mysz, 17 chromosom)						
Klasa MHC	I	II		III		I	
region	K	IA	IE	S		D	
białko	H-2K	IA $\alpha\beta$	IE $\alpha\beta$	C	TNF	H-2D	H-2L

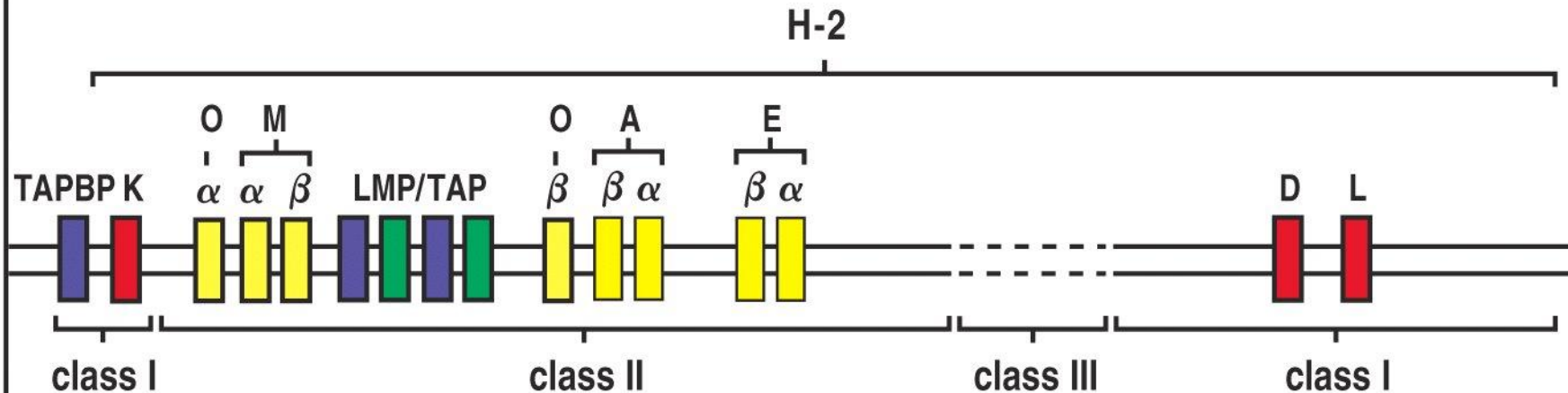
Kompleks	HLA (człowiek, 6 chromosom)							
Klasa MHC	II			III		I		
region	DP	DQ	DR	C4, C2, BF		B	C	A
białko	DP $\alpha\beta$	DQ $\alpha\beta$	DR $\alpha\beta$	C	TNF	HLA-B	HLA-C	HLA-A

Uproszczony schemat MHC (b)

Gene structure of the human MHC



Gene structure of the mouse MHC



Komentarz do slajdów nr 12 i 13:

Zestaw genów MHC człowieka nazywany jest HLA (chromosom 6), myszy H-2 (chromosom 17). Ułożenie genów MHC u obu gatunków jest podobne. U myszy region MHC klasy I występuje w dwóch częściach. U obu gatunków występują trzy zestawy genów MHC I: *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C* (człowiek) i *H-2K*, *H-2D*, *H-2L* (mysz). Każdy z nich koduje podjednostkę α białka MHC I.

Gen kodujący drugą podjednostkę MHC I, β_2 -mikroglobulinę, znajduje się na chromosomie 15 u człowieka i 2 u myszy.

Region MHC II zawiera geny (*A* i *B*) kodujące podjednostki α i β cząsteczek HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP (człowiek) i H-2A, H-2E (mysz).

Dodatkowo w regionie MHC II występują inne geny takie jak:

TAP1 i *TAP2* (białka TAP1 i TAP2 transportujące peptydy)

LMP (kodujące podjednostki proteasomu)

DMA i *DMB* (kodujące $DM\alpha$ i $DM\beta$, białka MHC II katalizujące uwolnienie CLIP z białka właściwego MHC II)

TAPBP (kodujący tapasynę).

Region MHC klasy III zawiera geny kodujące białka pełniące funkcję w odpowiedzi odpornościowej (składniki dopełniacza C4, C2, czynnik B, cytokiny TNF i limfotoksyny (LTA, LTB)).

Ewolucyjny aspekt MHC

- W kompleksie MHC występują geny kodujące białka LMP, TAP, tapasynę
- Selekcja układu MHC o określonym zestawie genów przystosowana jest do syntezy białek uczestniczących w przetwarzaniu i prezentacji antygeny
- Interferony α , β i γ aktywują transkrypcję genów kodujących białka α MHC I, β 2 mikroglobulinę, białka wchodzące w skład proteasomu, tapasyny, TAP (rola w odpowiedzi na wniknięcie wirusa do komórki)

Ewolucyjny aspekt MHC

c.d.

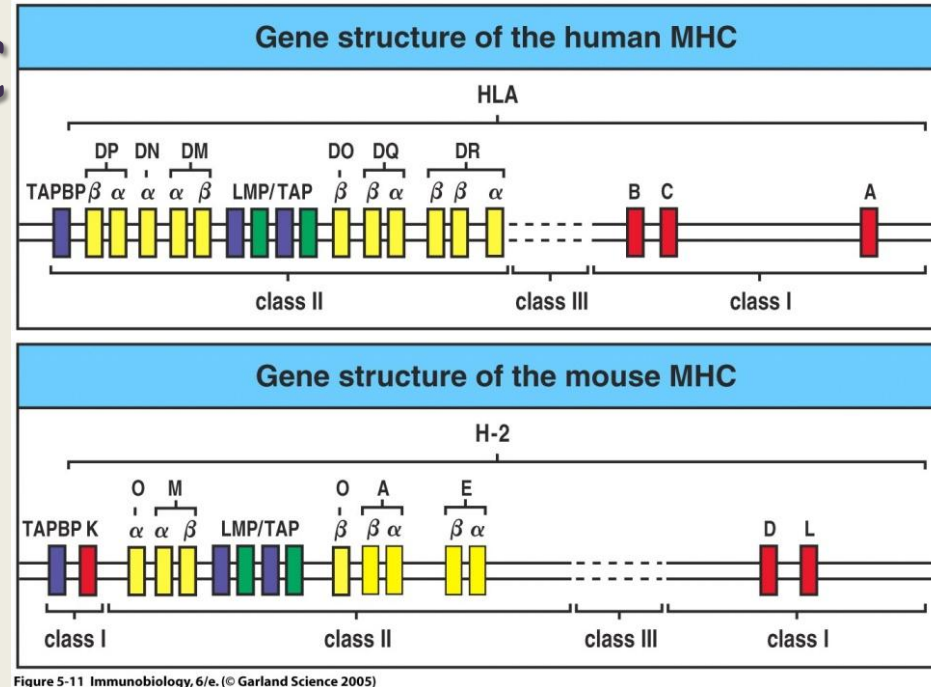
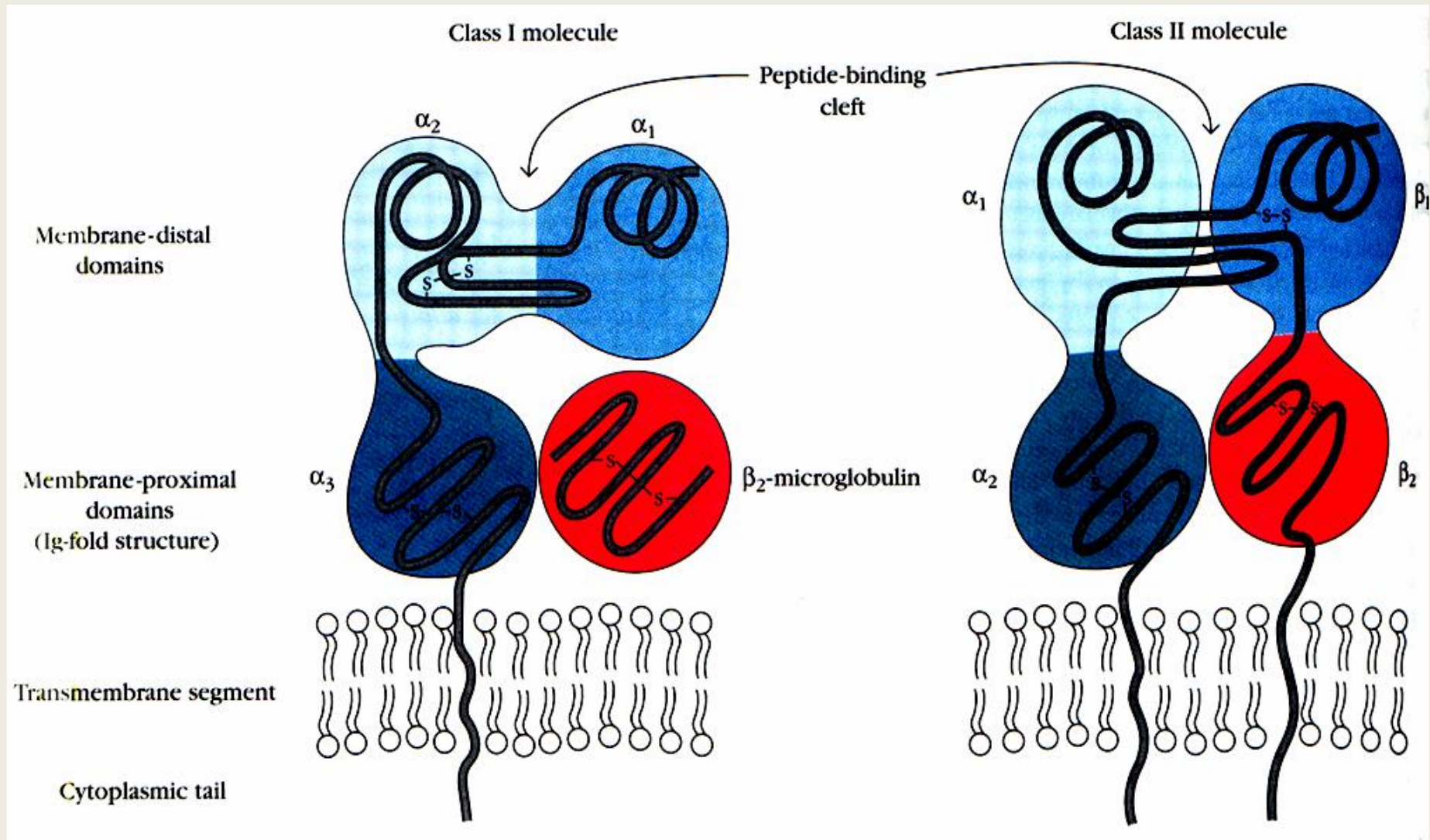


Figure 5-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- Produkty genów HLA-DM (M u myszy) katalizują wiązanie peptydu do MHCII.
- Produkty genów DN α i DO β są negatywnymi regulatorami białek DM.
- Ekspresja MHCII jest zwiększana przez IFN- γ (produkowany przez aktywowane limfocyty Th1, T CD8+ i NK). Skutkiem jest ułatwienie przetwarzania i prezentacji antygenów zewnątrzkomórkowych.
- Ekspresja MHC II, DM i DN jest wzmacniana tylko przez IFN- γ (inne typy interferonów nie wpływają na ten proces), poprzez syntezę aktywatora transkrypcji MHC II, transaktywatora MHCII (CIITA, MHC class II transactivator). Brak CIITA skutkuje deficytem MHCII i deficytem odporności.

Budowa cząsteczek MHC klasy I i II – polimorfizm białek MHC w regionie wiążącym peptydy



Komentarz do slajdu nr 17:

Polimorfizm białek MHC w regionie wiążącym peptydy.
U człowieka zidentyfikowano kilkaset wariantów allelicznych, jednakże u pojedynczego osobnika dochodzi do ekspresji 6 różnych cząsteczek klasy I i 12 cząsteczek klasy II. Ta ograniczona liczba cząsteczek prezentuje niezliczoną liczbę peptydów pochodzących z degradacji Ag białkowych.

Lokalizacja peptydów w cząsteczce MHC

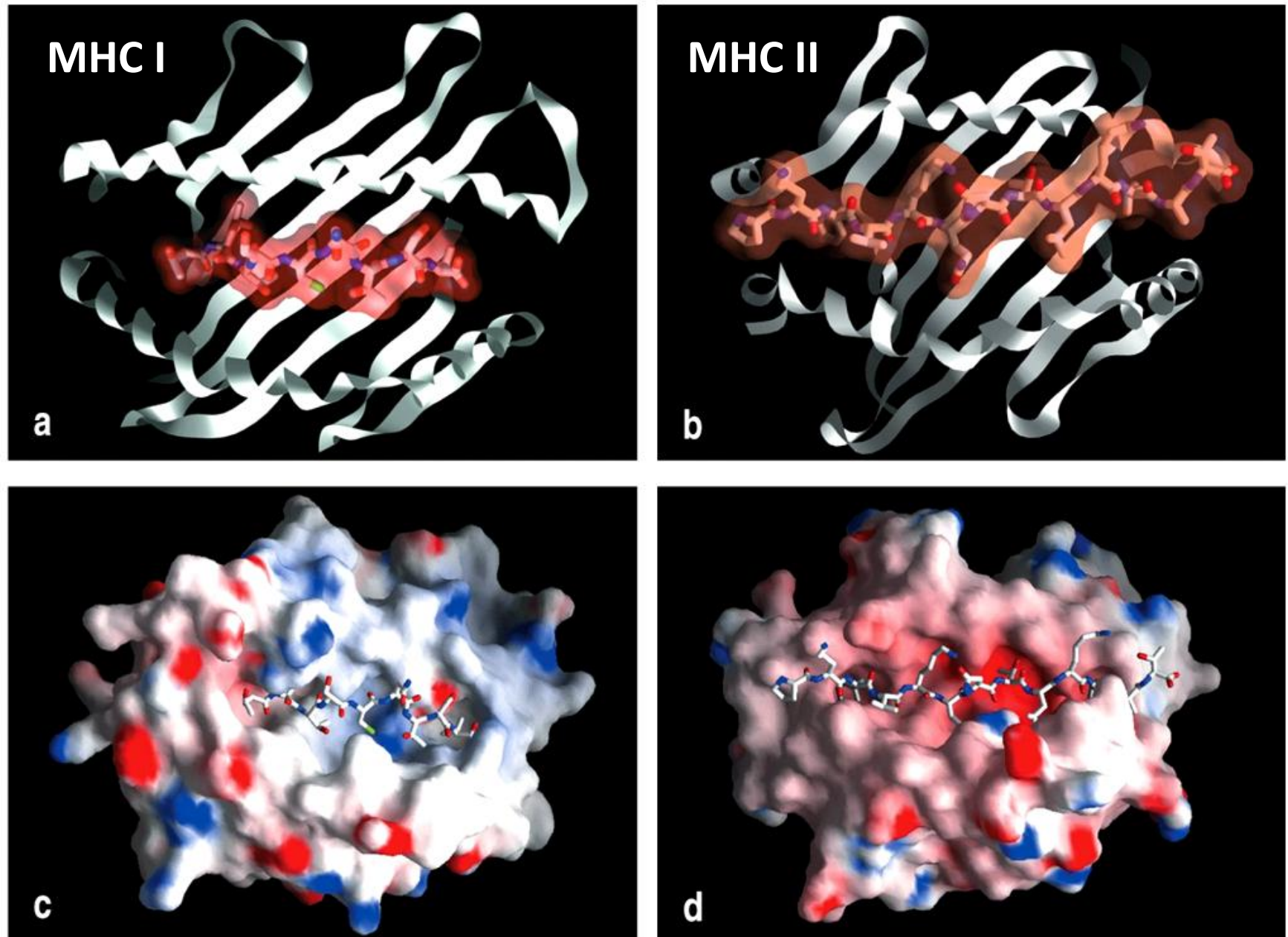


Figure 3-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Charakterystyka cząsteczek MHC

Cecha	MHC klasy I	MHC klasy II
Łancuchy polipeptydowe	α (44-47 kD) β 2-mikroglobulina (12 kD)	α (32-34 kD) β (29-32 kD)
Domeny polimorficzne	α 1 i α 2	α 1 i β 1
Miejsce wiązania koreceptora	α 3 - CD8	β 2 – CD4
Wielkość kotwiczonego polipeptydu	8-11 aminokwasów	13-30 aminokwasów
Cząsteczki MHC człowieka	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Cząsteczki MHC myszy	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E
Natura „rowka” MHC wiążącego peptyd	zamknięty na obu końcach	otwarty na obu końcach
Lokalizacja aminokwasów kotwiczących	aminokwasy kotwiczące na końcach peptydu	aminokwasy kotwiczące rozmieszczone wzdłuż peptydu

Ekspresja alleli MHC wykazuje kodominację

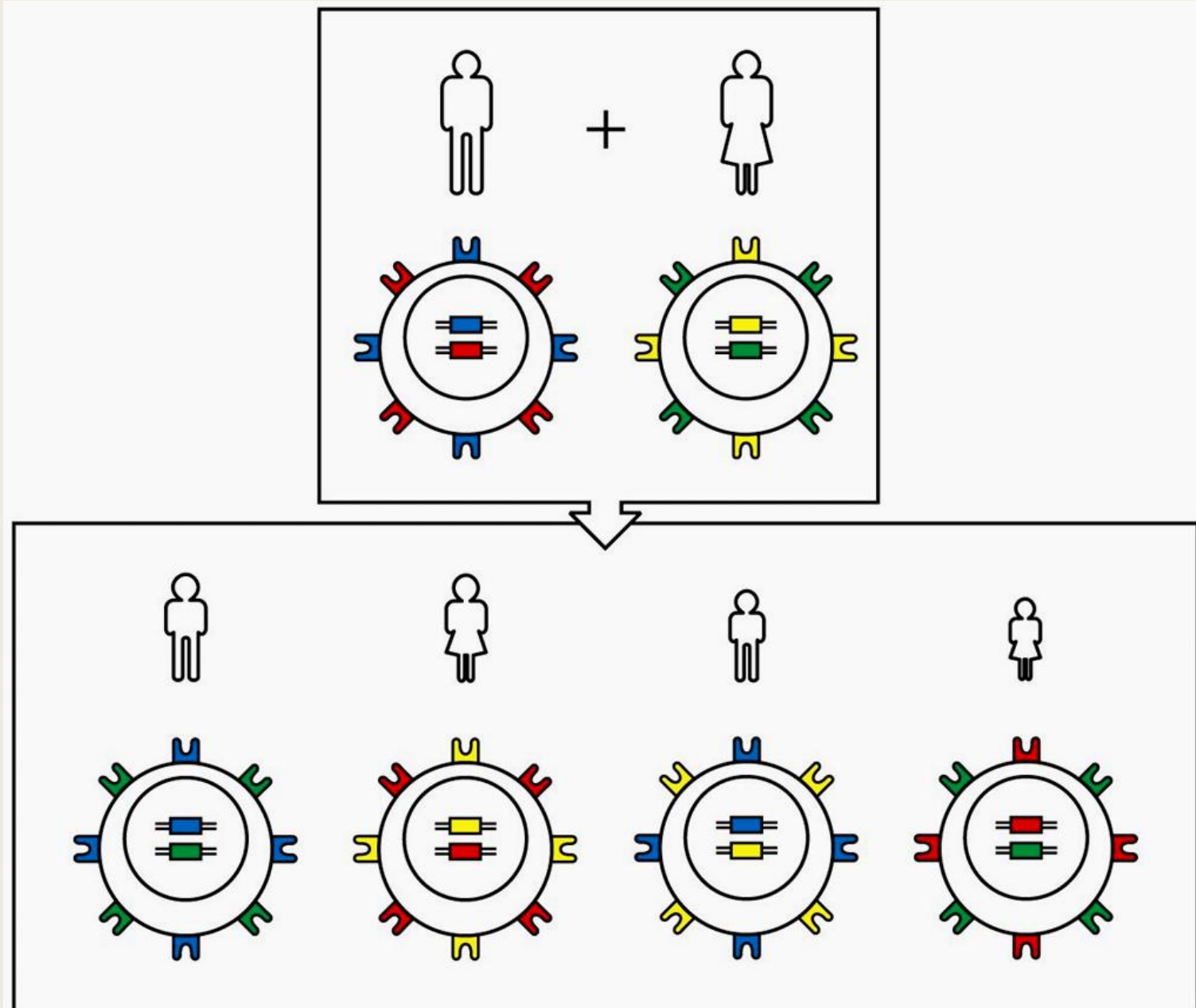


Figure 5-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Komentraz do slajdu nr 21:

U człowieka ulegają ekspresji 3 geny MHCI i możliwe 3 MHCII: czyli na powierzchni komórek prezentujących antygen (APC) występuje 6 różnych cząsteczek MHC klasy I i 12 cząsteczek MHC II. Liczba tych ostatnich jest większa niż MHCI ze względu na kombinacje łańcuchów alfa i beta (u myszy nie wszystkie dimery są stabilne).

Geneza różnorodności cząsteczek MHC

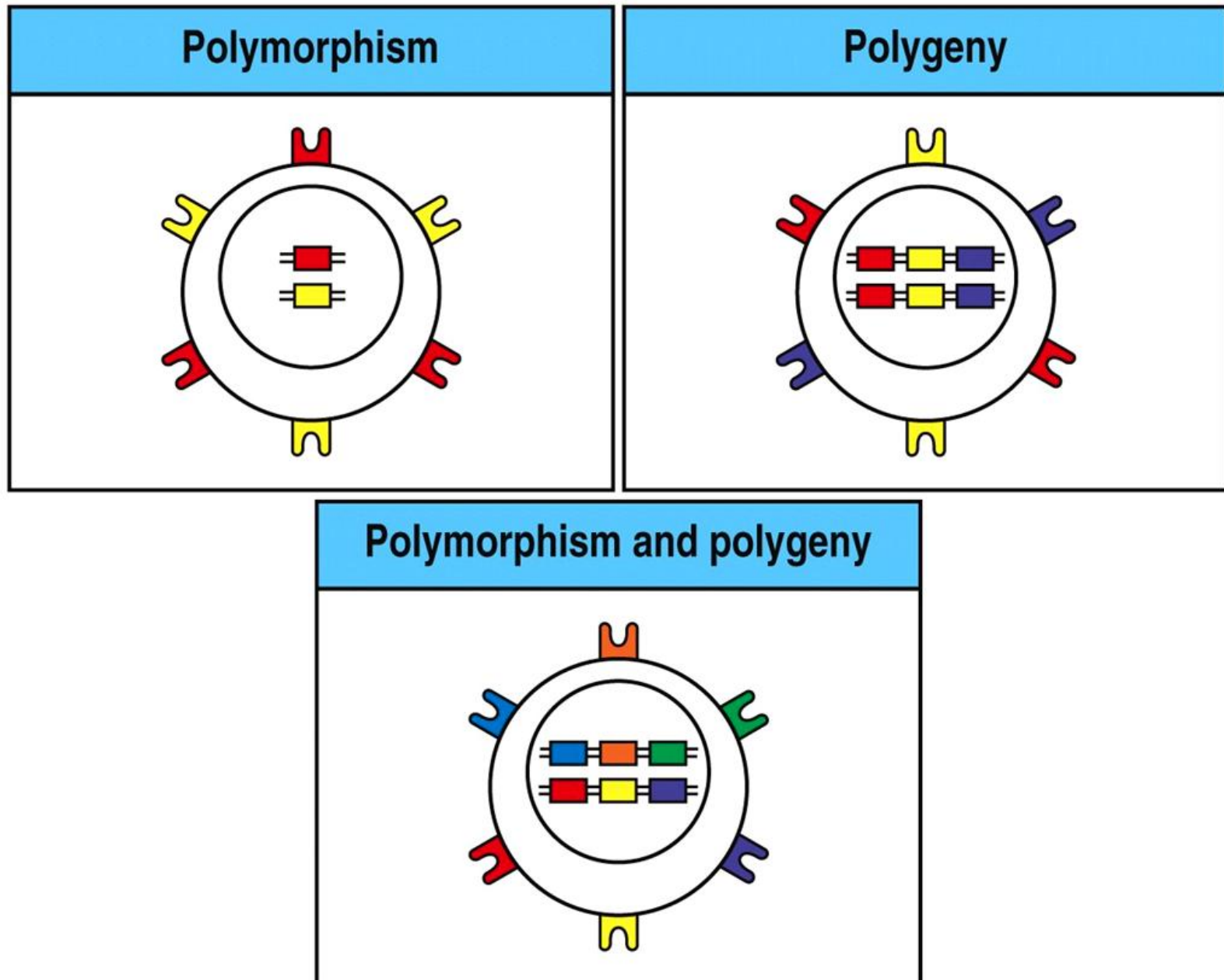
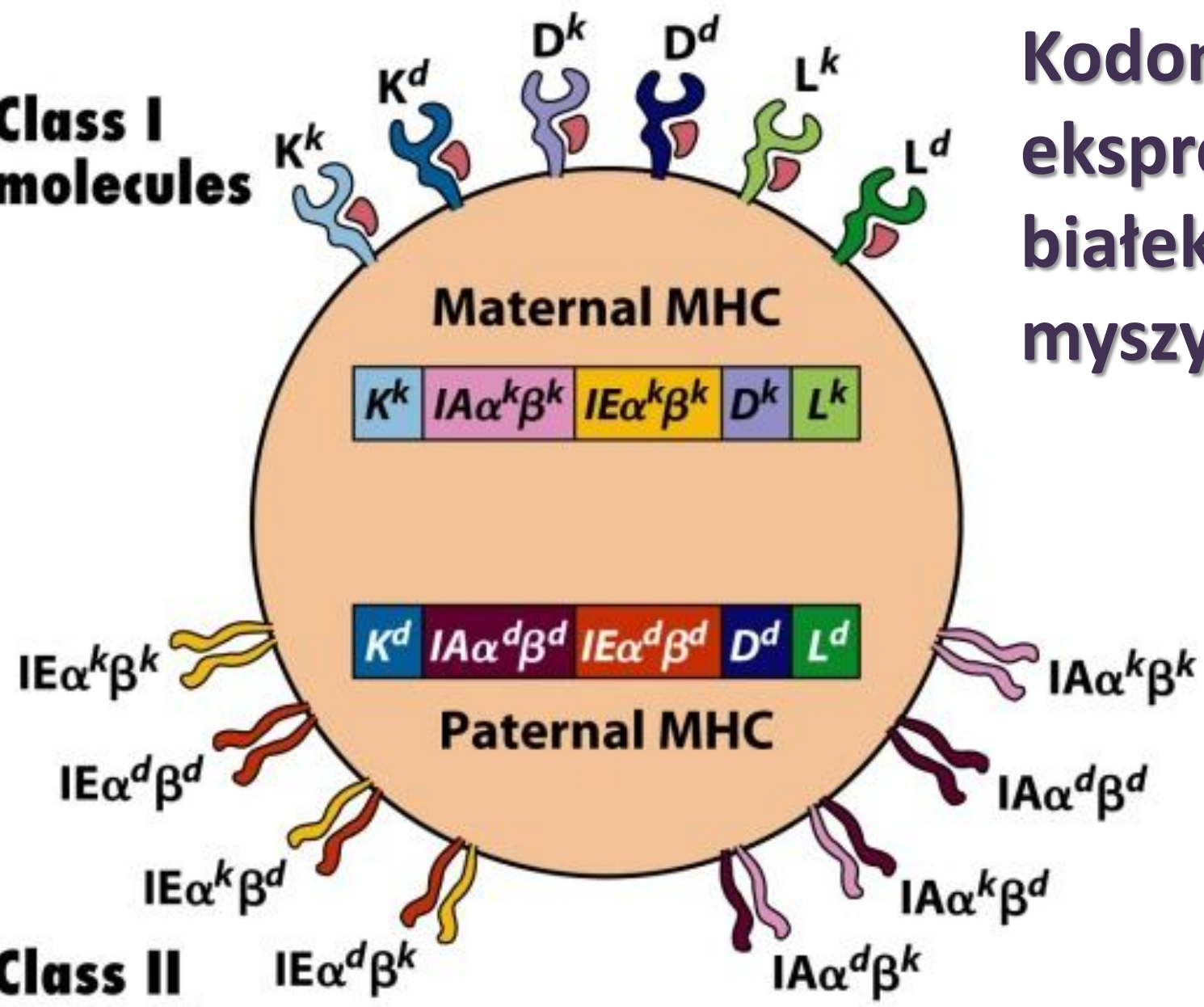


Figure 5-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

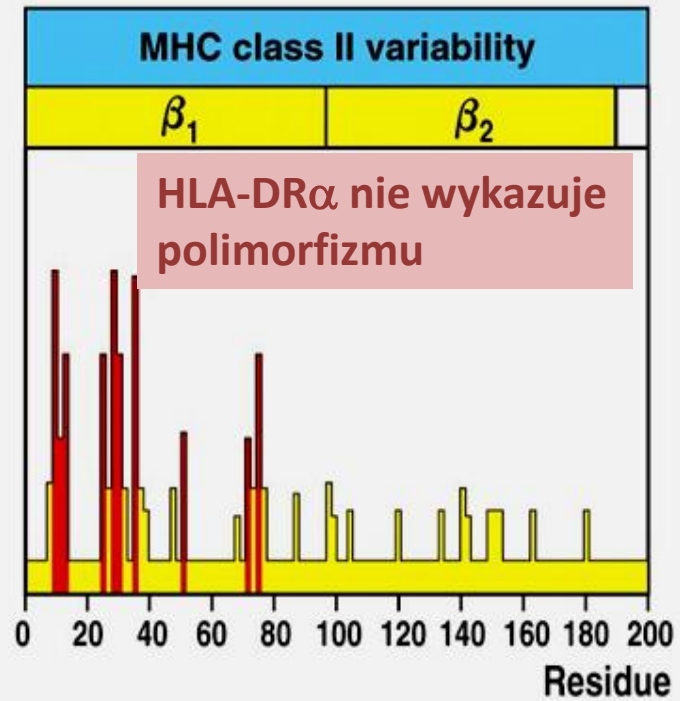
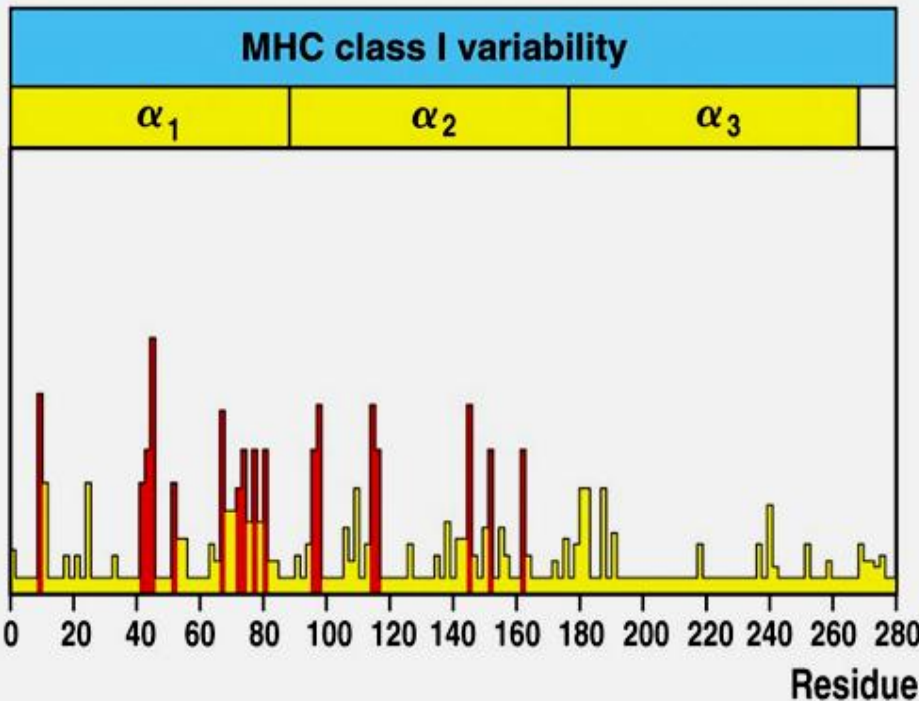
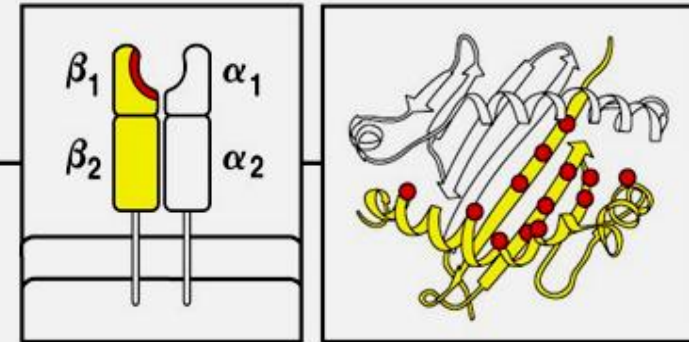
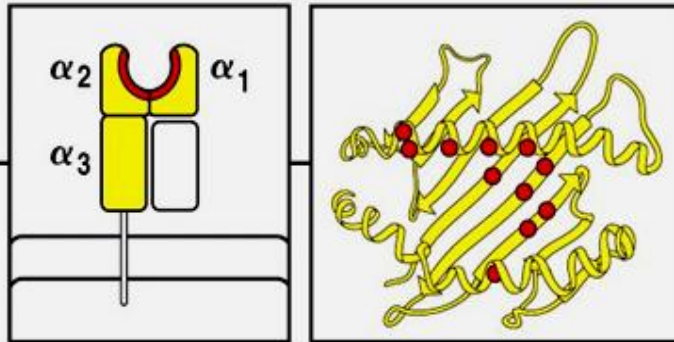
**Class I
molecules**

**Kodominująca
ekspresja
białek MHC
myszy**



**Class II
molecules**

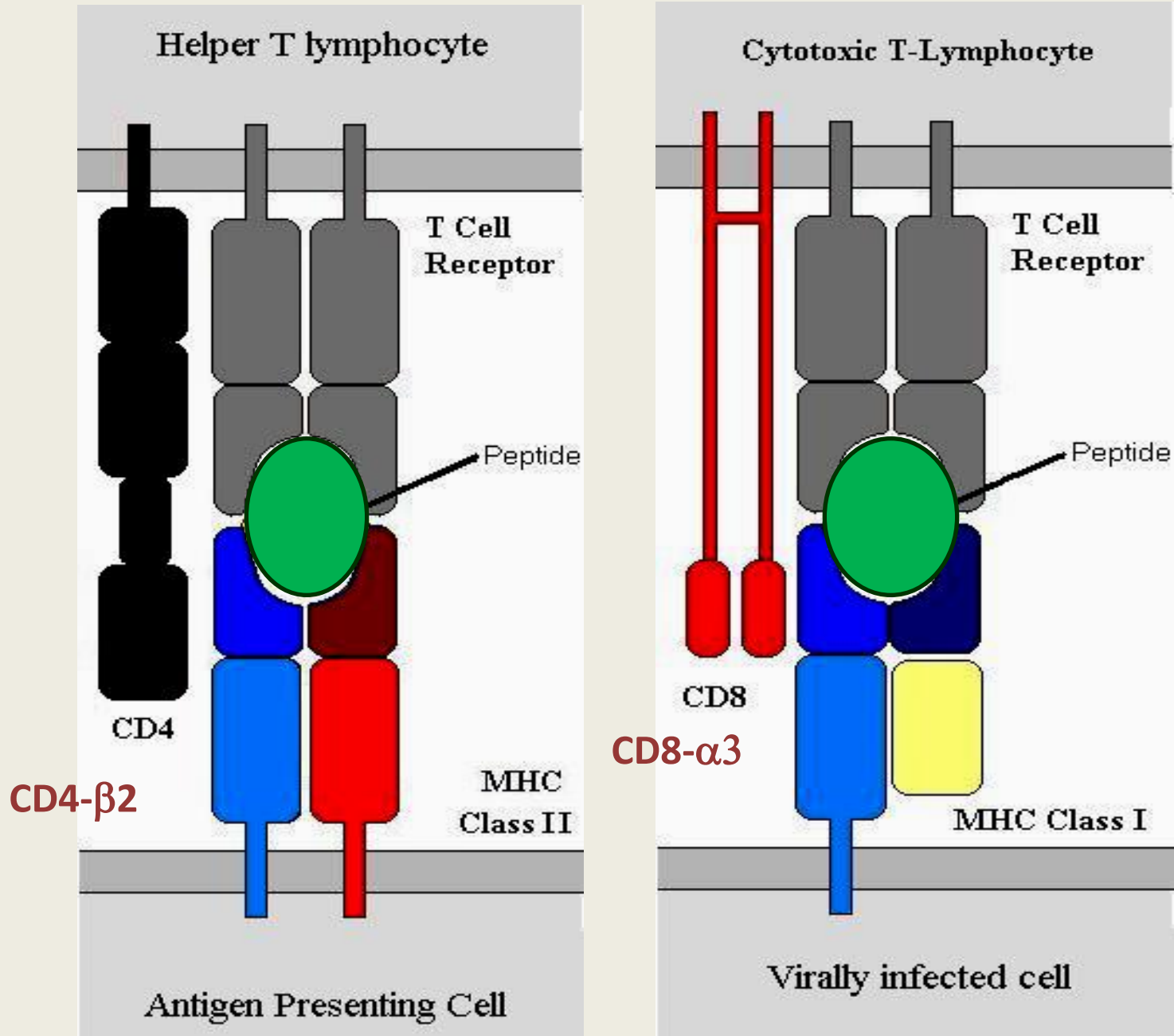
Polimorfizm MHC determinuje zakres rozpoznawanych antygenów



Komentarz do slajdu nr 25:

U człowieka HLA-DR α nie wykazuje polimorfizmu, więc zakres rozpoznawania antygenów będzie uzależniony od podjednostki β 1.

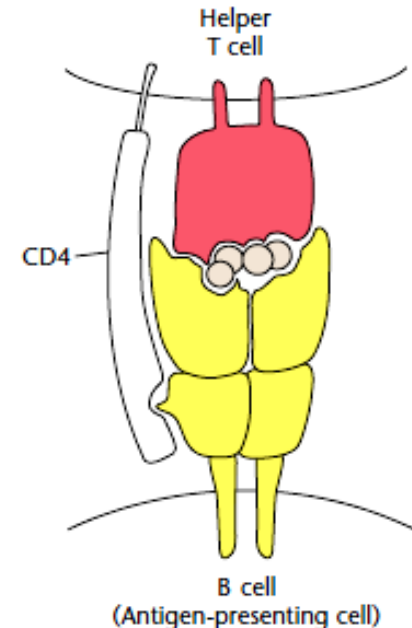
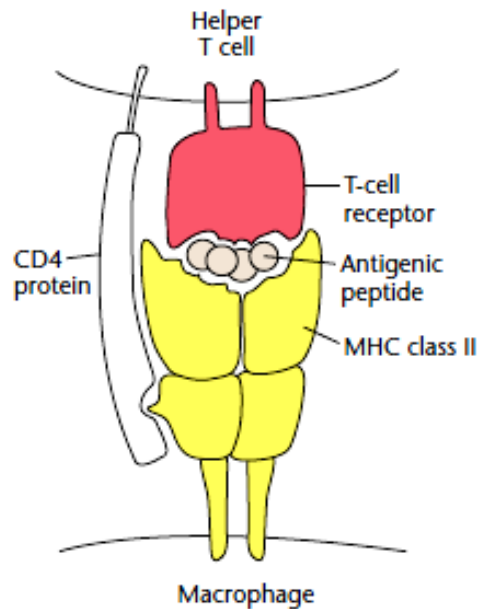
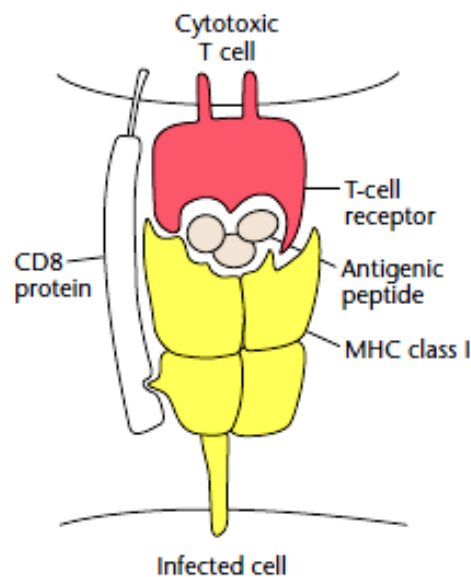
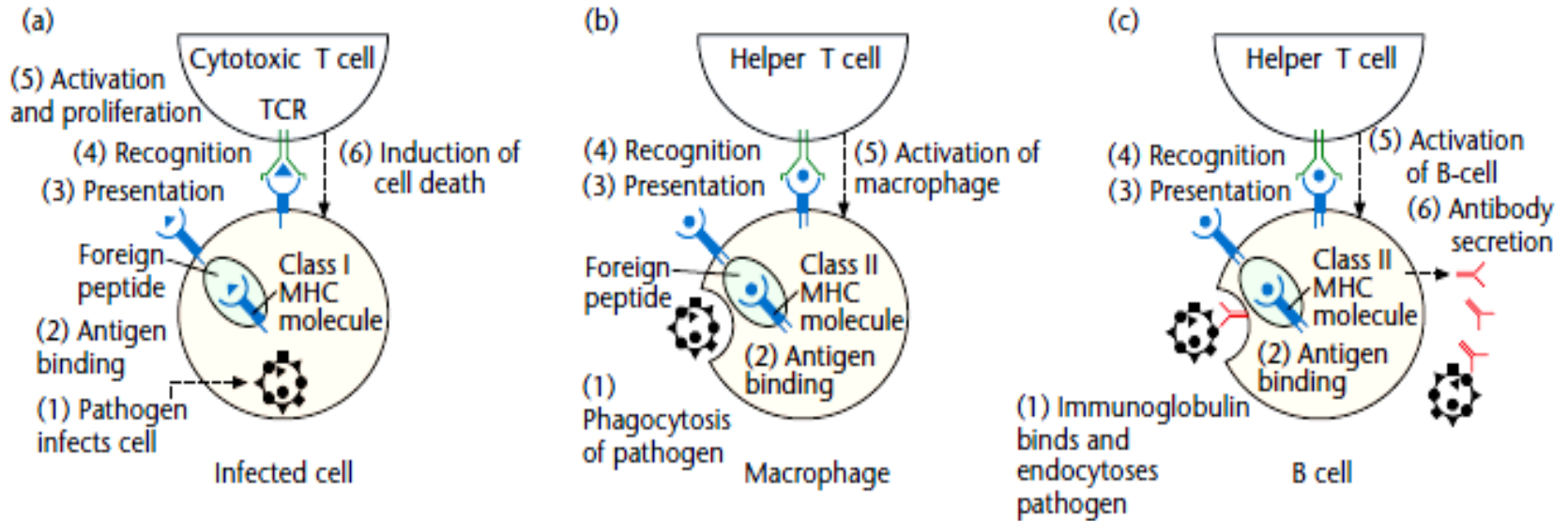
Interakcja TCR-pMHC



Komentarz do slajdu nr 27:

Limfocyty T należą do komórek odporności nabytej. Indukcja funkcji efektorowych tych komórek zależy od ich aktywacji wskutek interakcji receptorów dla antygenów (TCR, T cell receptor) z kompleksami MHC/peptyd. Limfocyty cytotoksyczne ulegają aktywacji wskutek interakcji TCR-MHCI/peptyd, a limfocyty helperowe wskutek interakcji TCR-MHCII/peptyd. Interakcje między wyszczególnionymi cząsteczkami błonowymi w przypadku limfocytów Th stabilizowane są przez wiązanie między cząsteczką CD4 występującą w błonie limfocytów Th i podjednostką $\beta 2$ MHC klasy II komórki prezentującej antygen. W przypadku limfocytów Tc: między cząsteczką CD8 występującą w błonie limfocytów Tc i podjednostką $\alpha 3$ łańcucha α cząsteczki MHCII występującej w błonie komórki prezentującej antygen, którą może być komórka organizmu zainfekowana patogenem wewnątrzkomórkowym np. wirusem.

MHC: funkcje immunologiczne



Komentarz do slajdu nr 29:

Schematyczne przedstawienie najważniejszych przykładów roli MHC w indukcji odpowiedzi odpornościowej:

a/ każda komórka organizmu zakażona wirusami prezentuje na swojej powierzchni kompleksy MHC I/peptydy pochodzące z proteolizy antygenów wirusowych. Kompleksy są wiązane przez specyficzne TCR limfocytów cytotoksycznych. Skutkiem jest aktywacja limfocytów Tc i indukcja ich aktywności cytotoksycznej. Komórka docelowa (zakażona wirusami) ulega apoptozie.

b/ Makrofagi mogą pełnić rolę komórek prezentujących antygen limfocytom T helperowym. Makrofagi endocyтуją antygeny, degradują je na peptydy, które tworzą kompleksy z cząsteczkami MHC II. Wskutek interakcji specyficznych TCR limfocytów Th z kompleksami MHC II/peptyd prezentowanymi przez makrofagi, limfocyty Th ulegają aktywacji, syntetyzują i wydzielają cytokiny, które z kolei, aktywują makrofagi do skutecznej fagocytozy patogenów zewnątrzkomórkowych i ich wewnątrzkomórkowemu niszczeniu.

c/ Podobnie jak makrofagi, limfocyty B mogą prezentować antygeny limfocytom Th. Skutkiem jest aktywacja limfocytów Th, synteza przez nie cytokin niezbędnych do aktywacji limfocytów B, ich przekształcania w komórki plazmatyczne produkujące przeciwciała.

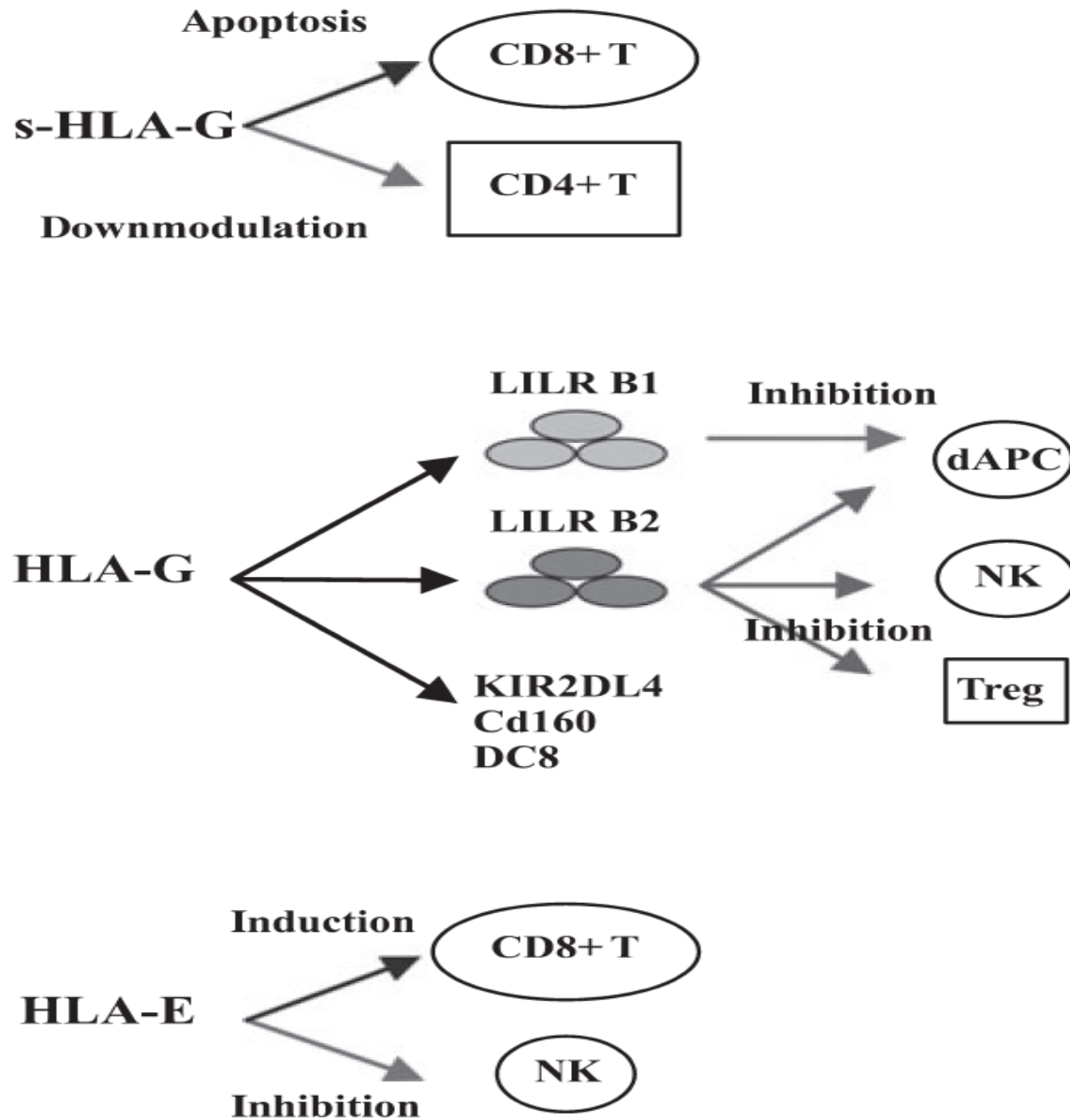
Ekspresja MHC I i jej skutki

- Na jednej komórce jądrzastej ulega ekspresji ok. 10^5 cząsteczek każdej odmiany allelicznej klasy I (u człowieka występuje 6 alleli klasy I).
- Powyższa ekspresja MHC I wystarcza do prezentacji około 6000 różnych peptydów na jednej komórce z częstością 100-4000 kopii.
- Ekspresja ok. 100 kompleksów MHC I-peptyd może zaindukować efekt cytotoksyczny
- Cząsteczki MHC nie ulegają zmianie w ciągu życia człowieka (także myszy)

Inne mniej znane geny MHC

- Kompleks MHC człowieka zawiera ponad 200 genów (DNA zawiera ponad 4×10^6 par zasad)
- Nieklasyczne MHC charakteryzują się ograniczonym polimorfizmem (MHC IB) (udział w zabijaniu komórek zainfekowanych bakteriami, które lokalizują się w cytozolu), są ligandami dla receptorów komórek NK, HLA-G ulegające ekspresji na komórkach łożyska pochodzenia płodowego (nie są rozpoznawane przez limfocyty T CD8+, natomiast są rozpoznawane przez komórki NK i ich receptor ILT-2 odpowiedzialny za transdukcję sygnału hamującego aktywność cytotoksyczną, HLA-E jest ligandem dla cząsteczki NKG2A komórek NK, interakcja hamuje ich aktywność cytotoksyczną).

Rola nieklasycznych cząsteczek HLA w interakcji płód-matka



Komentarz do slajdu nr 33:

Rola nieklasycznych HLA w indukcji tolerancji na płód:

sHLA-G, rozpuszczalne HLA-G, pośredniczą w indukcji apoptozy limfocytów T cytotoksycznych i hamowaniu aktywności limfocytów T helperowych.

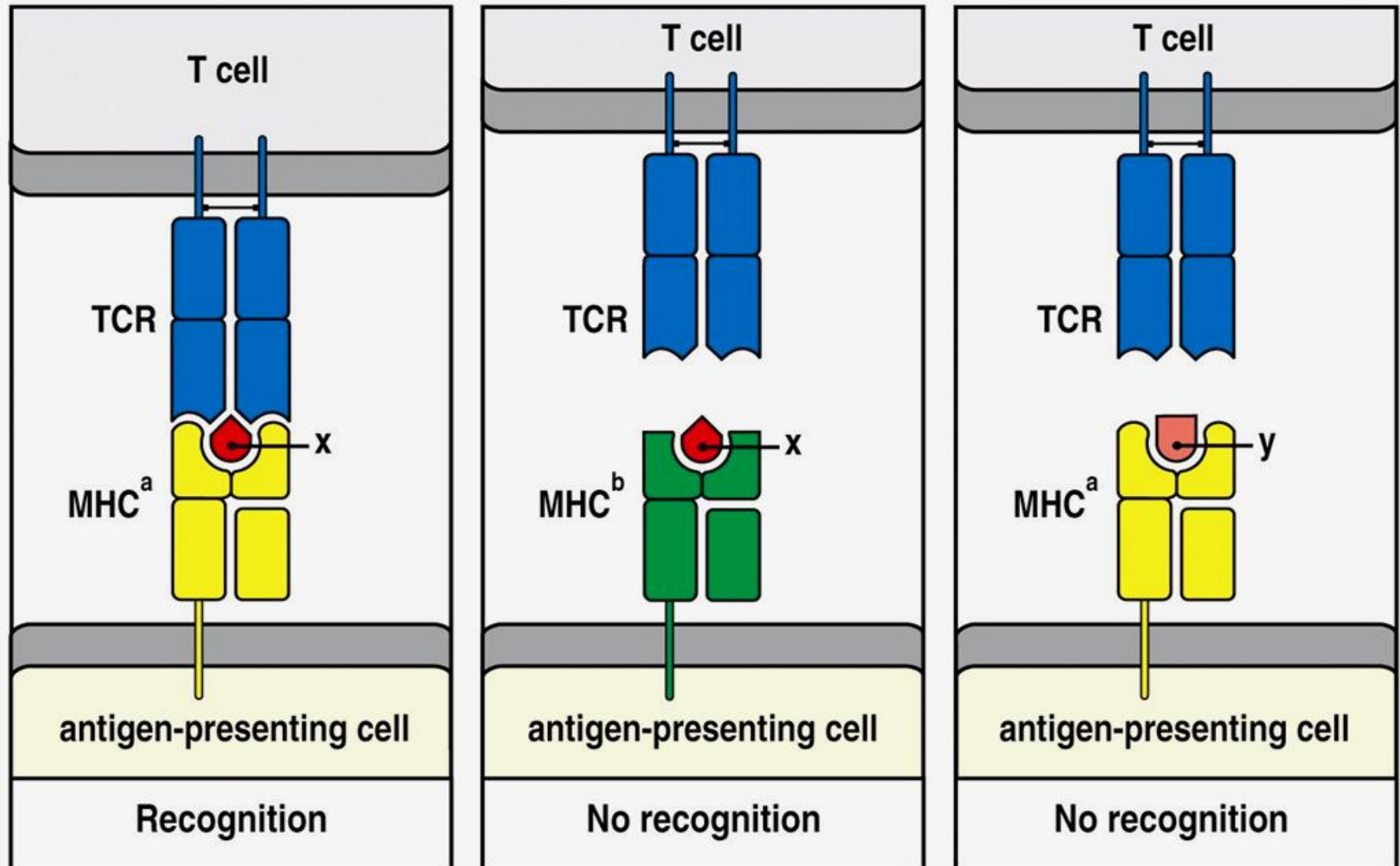
LILR, leukocyte Ig-like receptor, receptory wiążące HLA-G komórek prezentujących antygen (dAPC, decidual APC), komórek NK i limfocytów T regulatorowych.

HLA-E pośredniczą w hamowaniu aktywności komórek NK.

Restrykcja MHC

Wiązanie Ag przez li T podlega restrykcji MHC

MHC restriction



Komentarz do slajdu nr 36:

Wiązanie (rozpoznawanie) antygenów przez specyficzne receptory (TCR) limfocytów T podlega restrykcji MHC. TCR wiąże kompleks złożony z własnego MHC i peptydu pochodzącego z proteolizy antygeny.

Konsekwencją restrykcji MHC jest to, że limfocyt T z receptorem (TCR) specyficznym dla peptydu x i określonego allelu MHC, MHCA (lewy rysunek), nie wiąże peptydu x z innym allelem MHC, MHCb (środkowy rysunek), a także peptydu y (niespecyficznego dla danego TCR) z MHCA (prawy rysunek).

Zatem to cząsteczka MHC ogranicza zdolność limfocyta T do wiązania antygeny (peptydu).

Podłoże alloreaktywności

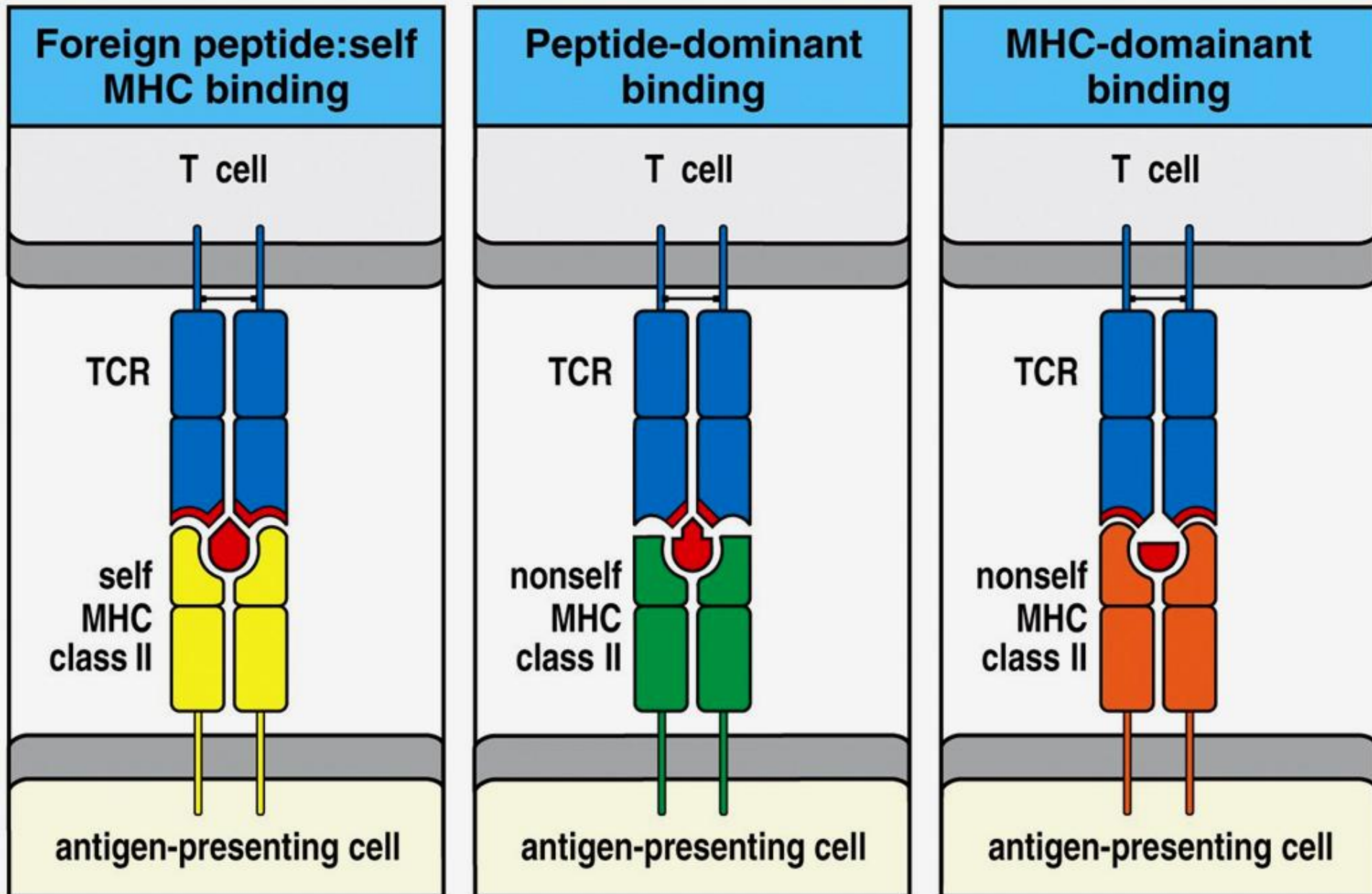


Figure 5-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

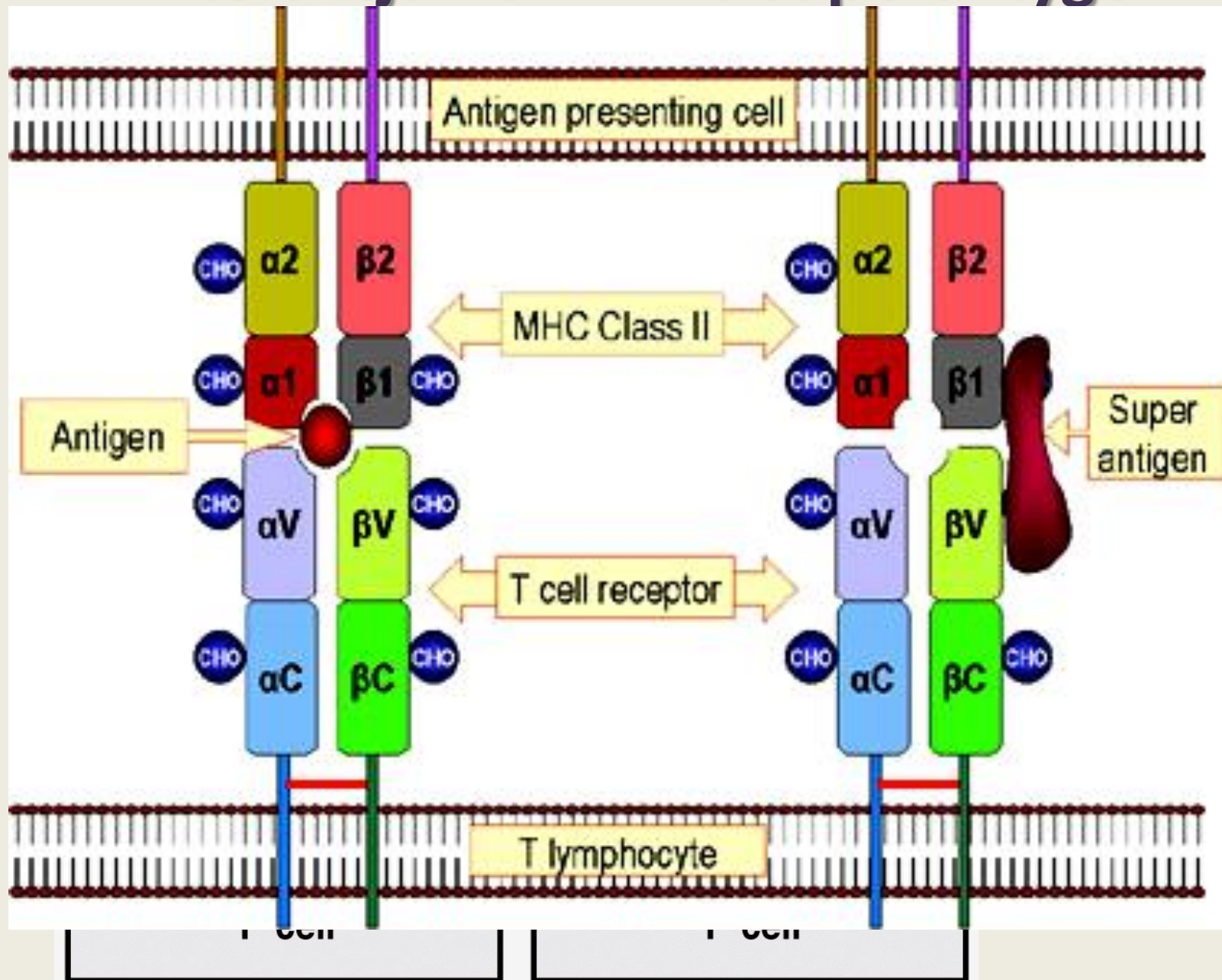
Komentarz do slajdu nr 38:

Prawidłowa interakcja TCR-peptyd/własna cząsteczka MHC opiera się na zasadzie restrykcji MHC (lewy rysunek).

Alloreaktywność: zdolność (powinowactwo) TCR limfocytów T do wiązania cząsteczek MHC innych niż własne.

W odpowiedzi alloreaktywnej może dominować powinowactwo TCR do peptydu prezentowanego w kompleksie z obcą cząsteczką MHC (środkowy rysunek), lub powinowactwo TCR do obcej cząsteczki MHC (prawy rysunek).

Interakcja TCR-MHC-superantygen



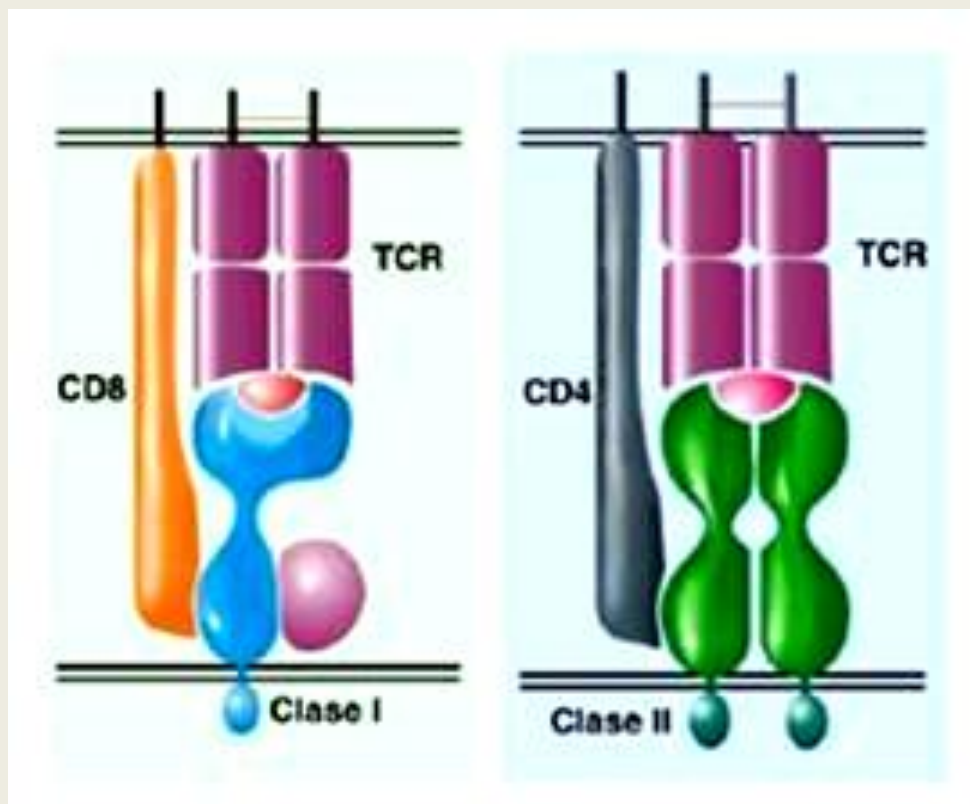
Komentarz do slajdu nr 40:

Superantygeny – enterotoksyny *Staphylococcus aureus*, niektóre antygeny wirusowe. Superantygeny wiązane są bezpośrednio przez TCR (domenę V_b) i cząsteczki MHCII poza miejscem wiązania peptydu.

Superantygeny są specyficzne dla jednego lub więcej różnych V_b (20-50 u myszy i człowieka). Superantygeny wywołują aktywację wielu klonów limfocytów T (2-20% populacji wszystkich limfocytów T).

Niektóre toksyny bakteryjne wywołują szok toksyczny.

Przetwarzanie i prezentacja antygenów



Główne przedziały wewnątrzkomórkowe: cytozol i system pęcherzyków sekrecyjnych

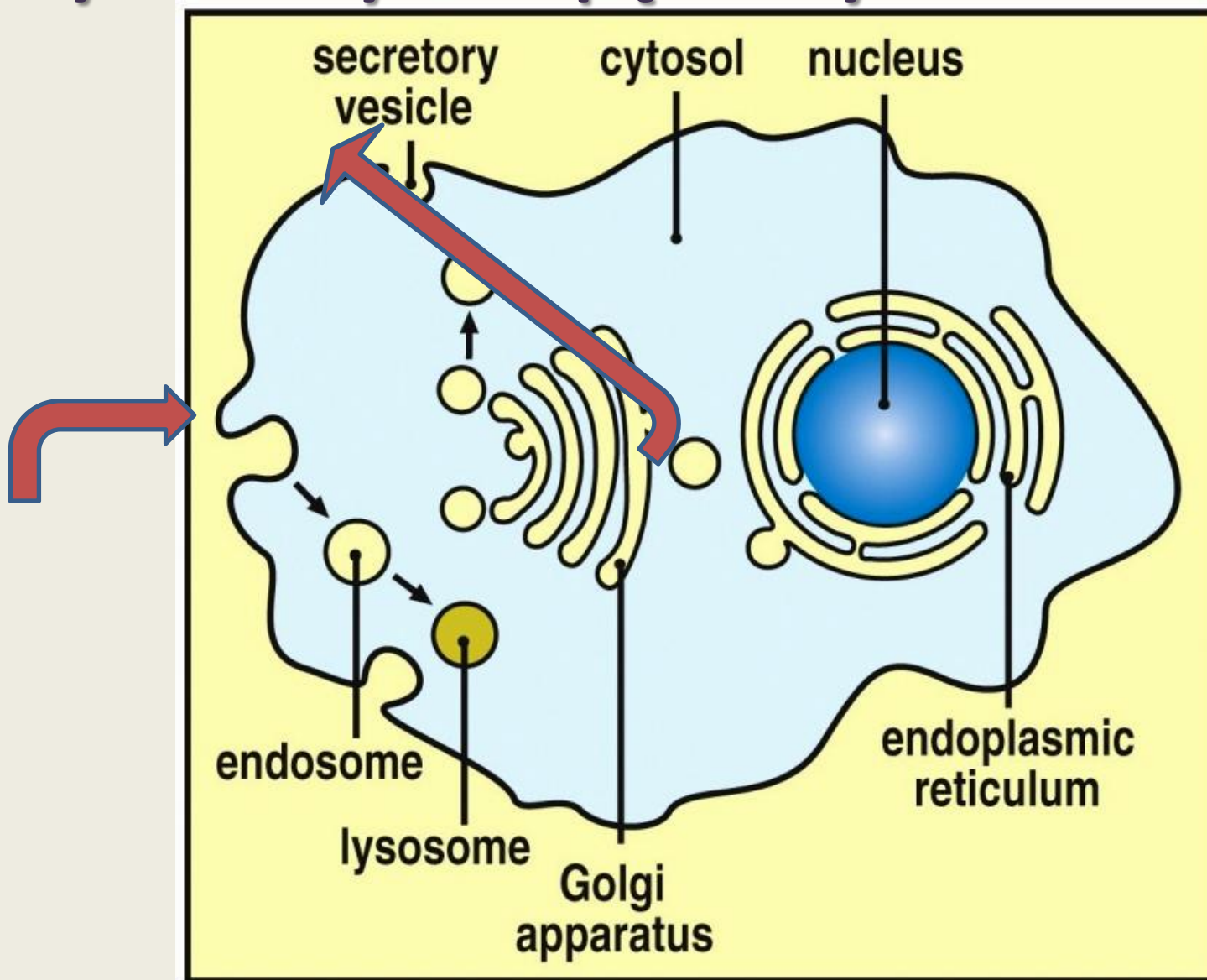


Figure 5-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Lokalizacja patogenów lub ich produktów w komórkach i skutki ich prezentacji limfocytom T

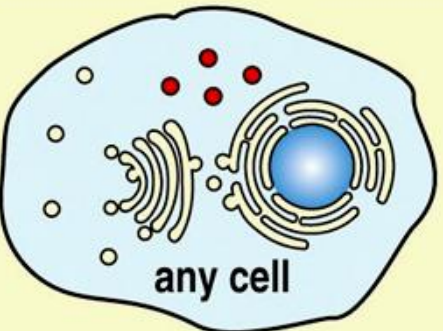
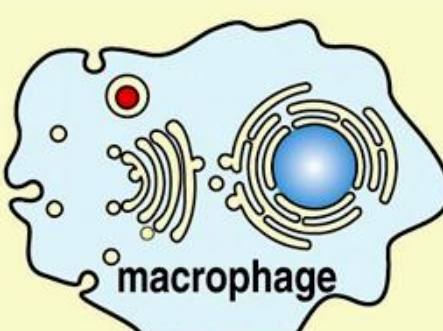
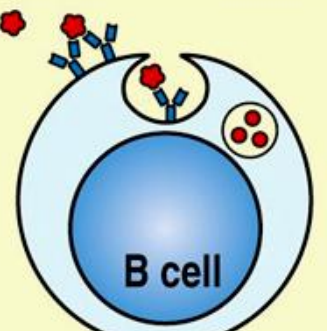
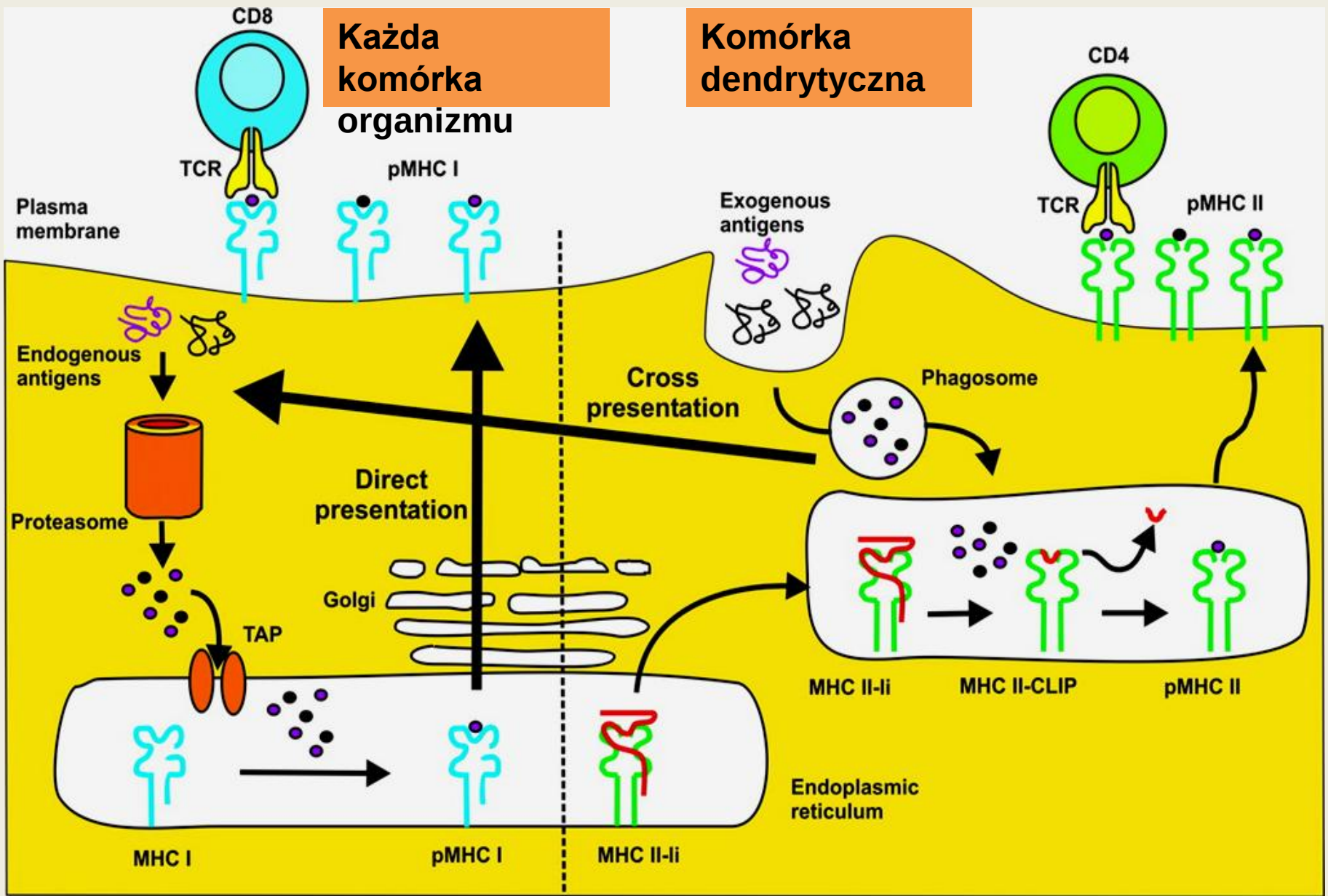
	Cytosolic pathogens	Intravesicular pathogens	Extracellular pathogens and toxins
	 any cell	 macrophage	 B cell
Degraded in	Cytosol	Endocytic vesicles (low pH)	Endocytic vesicles (low pH)
Peptides bind to	MHC class I	MHC class II	MHC class II
Presented to	CD8 T cells	CD4 T cells	CD4 T cells
Effect on presenting cell	Cell death	Activation to kill intravesicular bacteria and parasites	Activation of B cells to secrete Ig to eliminate extracellular bacteria/toxins

Figure 5-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Główne szlaki przetwarzania antygenów białkowych



Komentarz do slajdu nr 45:

Antygeny, które są białkami prezentowane są limfocytom T w kompleksach z cząsteczkami MHCI lub MHCII (inaczej: prezentowane w kontekście MHCI lub MHCII). Ściślej: w kompleksach z MHC występują peptydy będące produktami proteolizy antygenów białkowych.

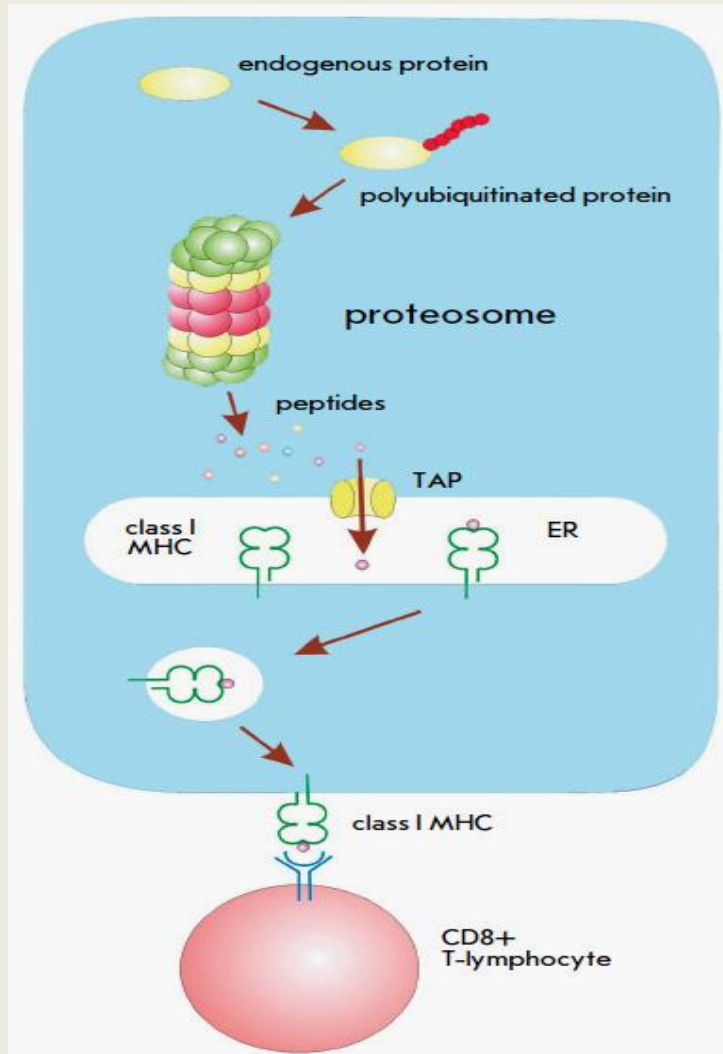
Cząsteczki MHCI prezentują peptydy bezpośrednio lub wskutek prezentacji krzyżowej. Peptydy prezentowane bezpośrednio pochodzą z białek endogennych własnych lub patogenów. Białka degradowane są w proteasomach i transportowane do siateczki śródplazmatycznej przez białka transportujące TAP. W przestrzeni siateczki są „pakowane” do rowka cząsteczek MHCI.

Kompleksy peptyd/MHCI transportowane są przez aparat Golgiego na powierzchnię komórki skąd są dostępne dla receptorów dla antygeny (TCR) limfocytów T CD8+ (limfocytów cytotoksycznych). Ten szlak prezentacji wykorzystywany jest przez wszystkie jądrazte komórki organizmu ssaków.

Zdolność do krzyżowej prezentacji mają tylko komórki dendrytyczne. Antygeny białkowe egzogenne są przez nie endocytowane i degradowane w proteasomach. Jednak w większości przypadków antygeny egzogenne są prezentowane w kompleksach MHCII, które są „rozpoznawane” czyli wiązane przez TCR limfocytów T CD4+ (limfocytów helperowych).

Cząsteczki MHCII są chronione przed łączeniem z peptydami endogennymi wskutek zablokowania ich miejsca wiążącego (rowka) przez białko zwane Invariant chain (Ii). Taki kompleks jest transportowany przez aparat Golgiego do endolizosomów, w których Ii ulega degradacji i pozostaje peptyd CLIP, który następnie ulega wymianie na peptyd pochodzenia antygenowego. Kompleks MHCII/peptyd jest transportowany do błony powierzchniowej i udostępniony receptorom dla antygeny (TCR) limfocytów T CD4+.

Cytozolowy szlak przetwarzania antygenu (Ag endogenne)



Przetwarzanie Ag w kontekście MHC I

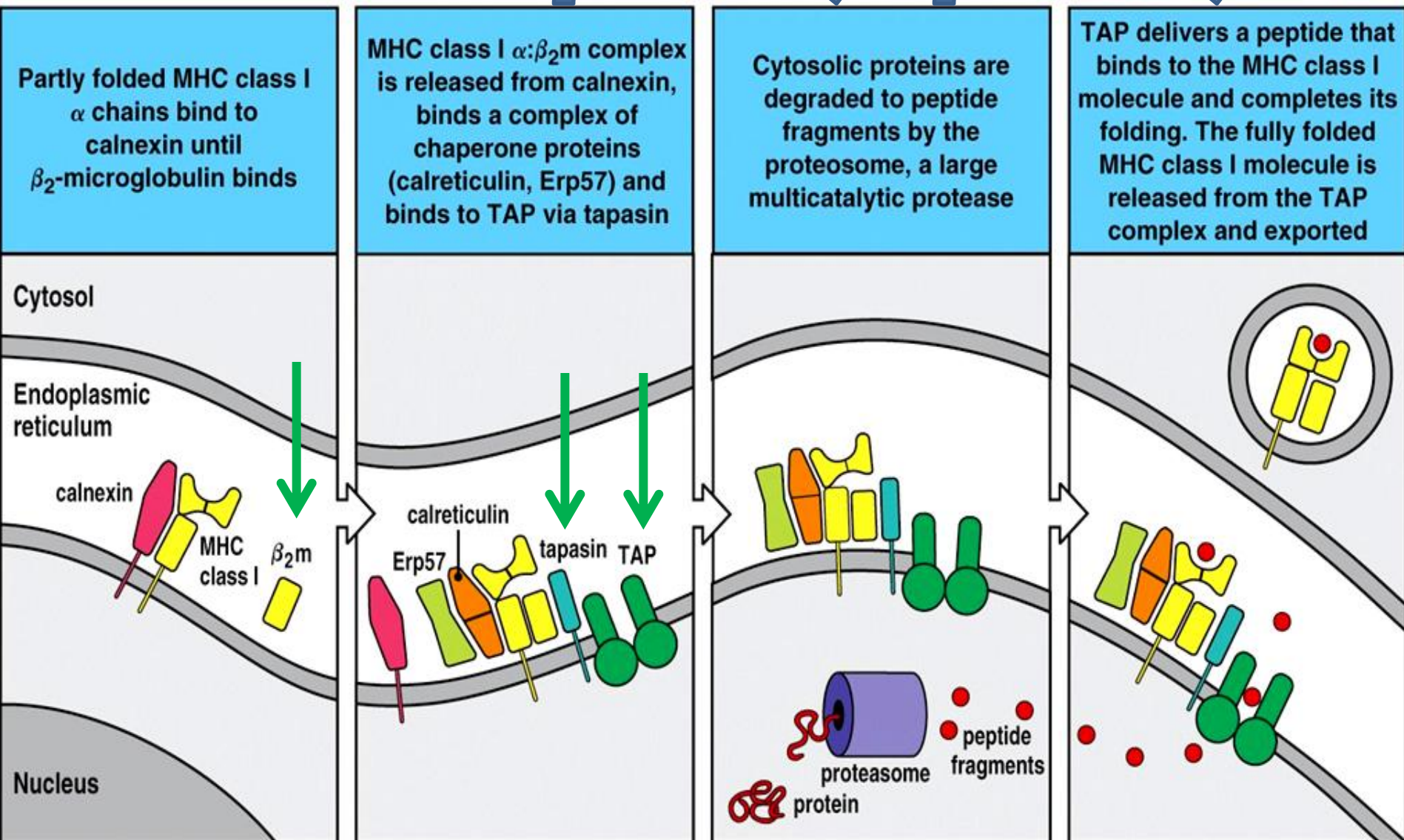
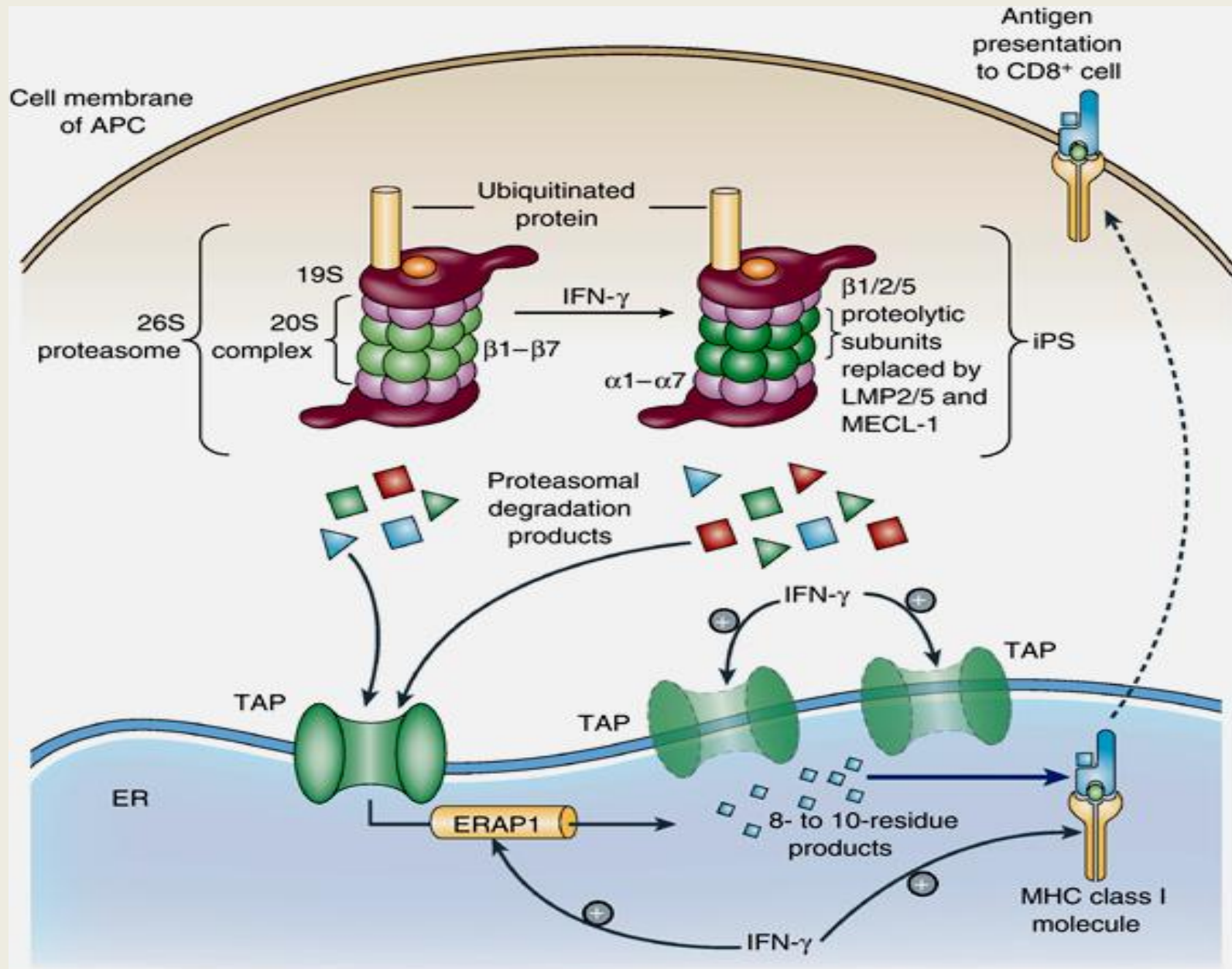


Figure 5-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Rola proteasomu w przetwarzaniu antygenu



Komentarz do slajdu nr 49:

Proteasom jest kompleksem białkowym, który służy do degradacji (proteolizy) niepotrzebnych białek, uszkodzonych, a także białek o cechach antygenu.

Białka ubikwitynowane przeznaczone do degradacji są wiązane przez podjednostkę 19S, która umożliwia ich transport do cylindrycznego wnętrza 20S, w którym podjednostki proteasomu o aktywności enzymatycznej degradują białka na peptydy (większość na aminokwasy).

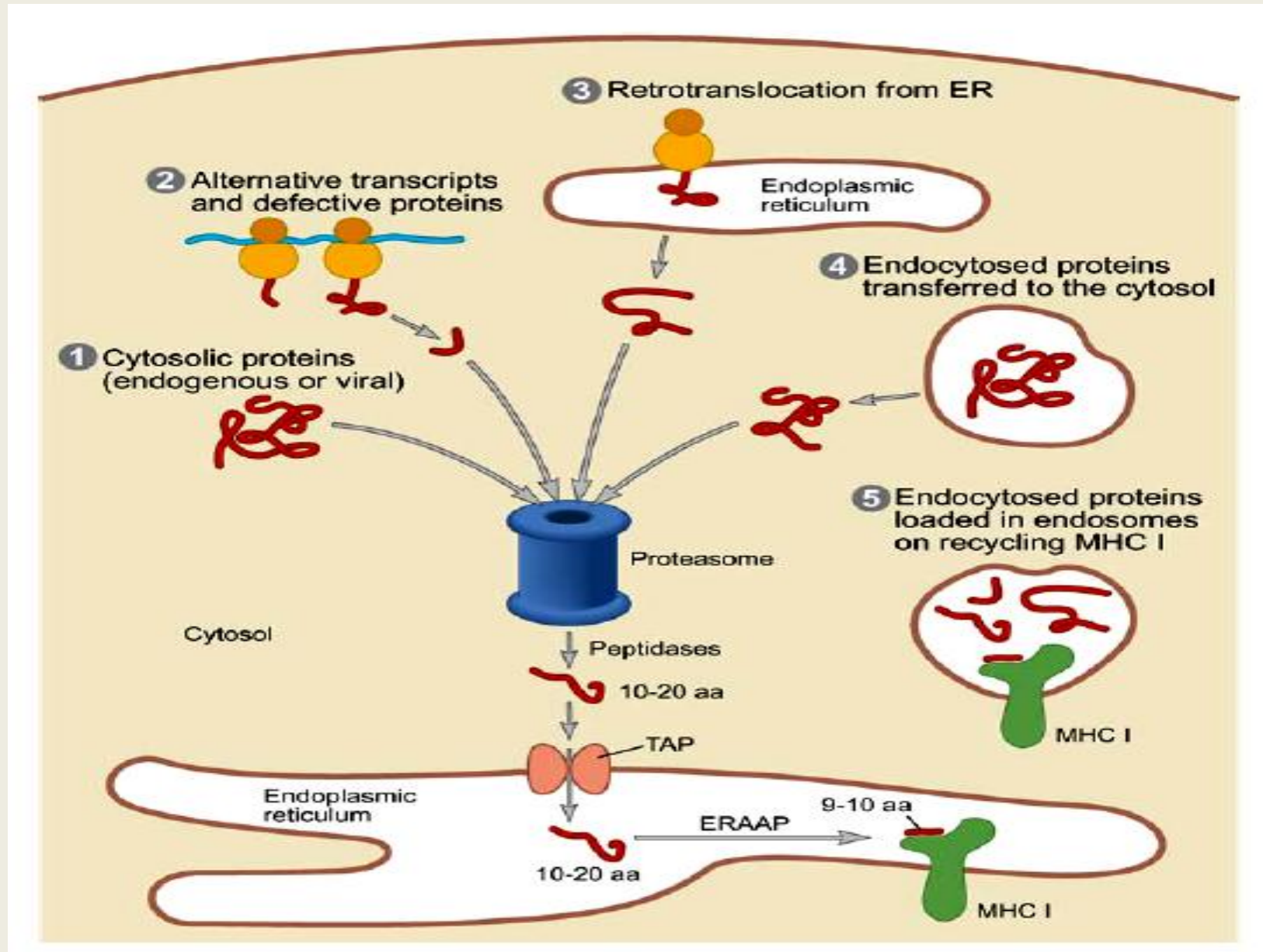
Peptydy są transportowane przez białka TAP do siateczki śródplazmatycznej (ER), gdzie z kolei, enzym ERAP1 (aminopeptydaza) degraduje je do oligopeptydów określonej wielkości, które są wiązane przez cząsteczki MHCI.

Pod wpływem interferonu gamma aktywowane są enzymy proteasomu, które degradują białka głównie na peptydy. Proteasom nazywany jest wówczas immunoproteasomem (przeważają w nim peptydazy).

Dodatkowo IFN (interferon) wzmacnia ekspresję białek TAP, ERAP1, a także MHC.

Skutkiem tych procesów jest nasilona prezentacja antygenów przez komórki prezentujące antygeny. Komórki prezentujące antygeny w kompleksach z MHCI są celem ataku limfocytów T cytotoksycznych.

Źródła białek prezentowanych w kontekście MHC I



Komentarz do slajdu nr 51:

Źródła białek prezentowanych przez cząsteczki MHCI:

1/ białka cytozolowe endogenne lub wirusowe

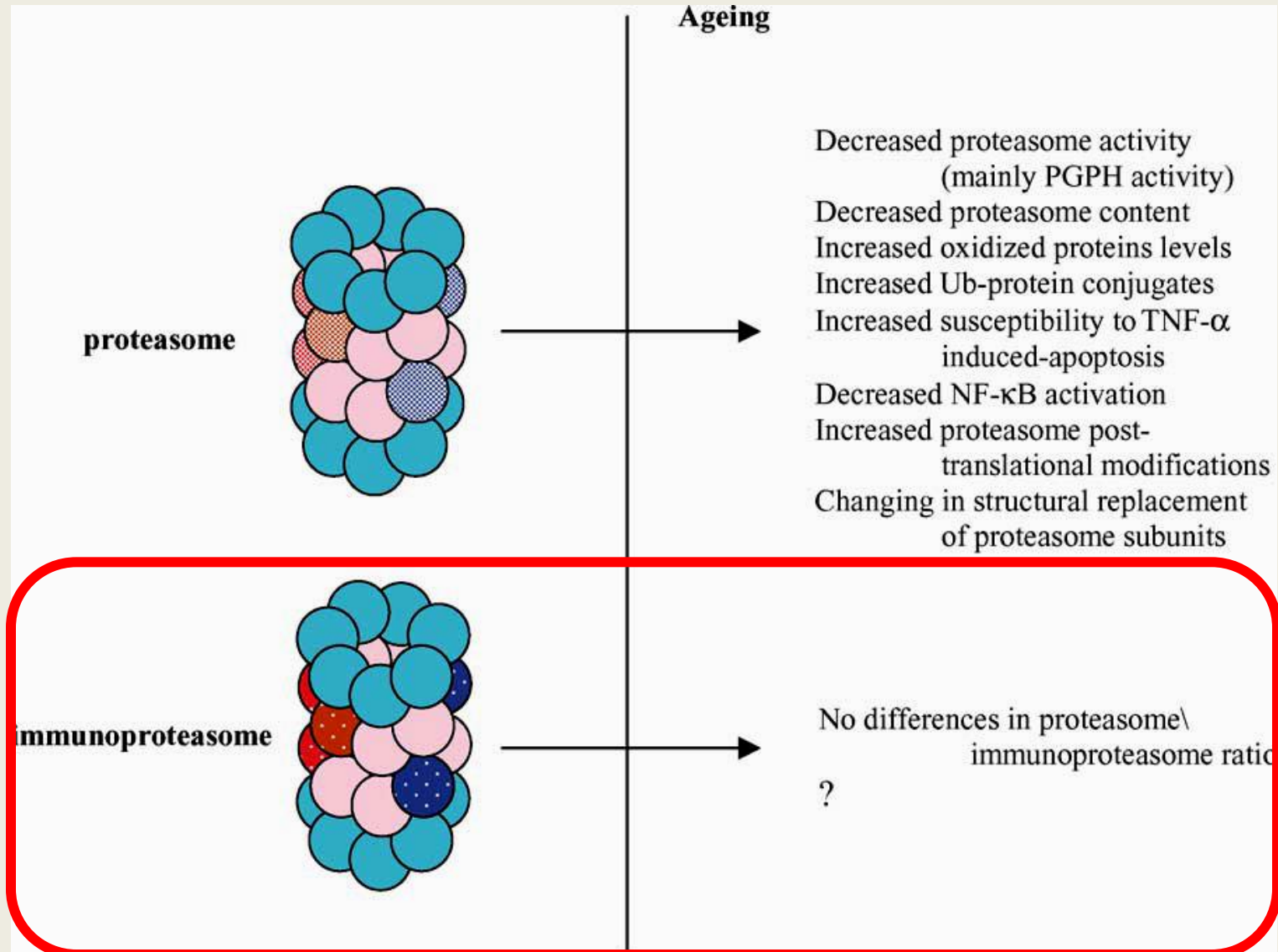
2/ białka nieprawidłowe

3/ białka, które uległy retranslokacji z ER

4/ białka internalizowane, degradowane w cytozolu w proteasomach i transportowane do siateczki śródplazmatycznej przez białka TAP

5/ białka internalizowane, które są degradowane w endosomach (endolizosomach) na peptydy, które z kolei, są wiązane przez cząsteczki MHCI znajdujące się w endosomie wskutek recyklingu z błony powierzchniowej.

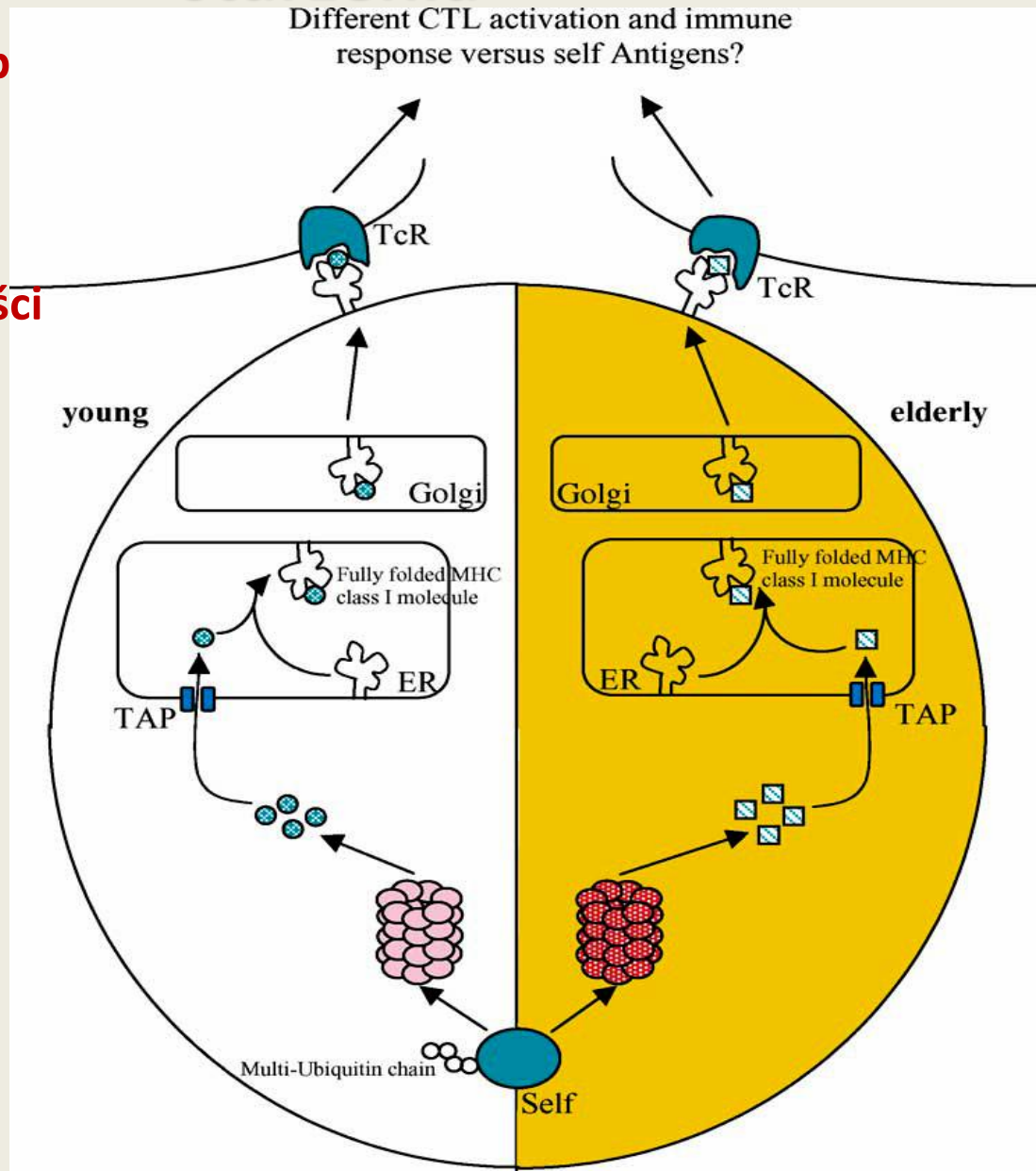
Proteasom i immunoproteasom w przebiegu starzenia



Aktywność immunoproteasomu w przebiegu starzenia

Udział w indukcji chorób autoimmunizacyjnych?

Przyczyna braku lub zmniejszonej skuteczności szczepionek?



Komentarz do slajdów nr 53 i 54:

Jakościowe i ilościowe zmiany aktywności enzymatycznej proteasomu u osobników starszych (człowiek, mysz) wskazują na możliwość zmian prezentacji epitopów antygenów własnych, wirusowych czy nowotworowych. Ten efekt może, przynajmniej w części, tłumaczyć zwiększoną zachorowalność ludzi starszych na niektóre choroby autoimmunizacyjne, nowotworowe, a także może odpowiadać za zmniejszoną skuteczność odpowiedzi odpornościowej na szczepionki.

Endocytarny szlak przetwarzania antygeny (Ag egzogenne)

Szlak endocytarny (a)

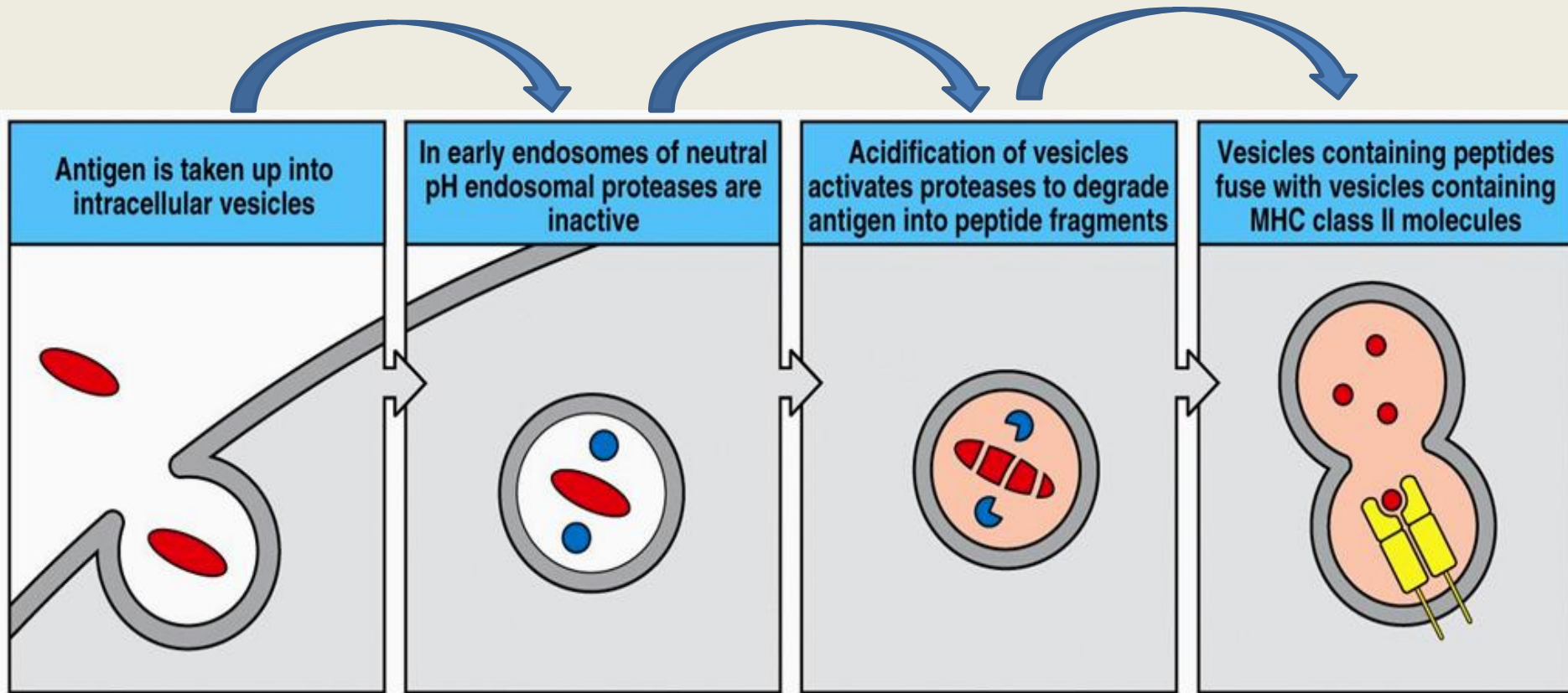
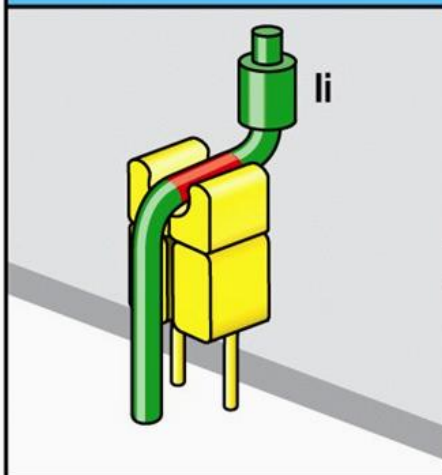


Figure 5-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

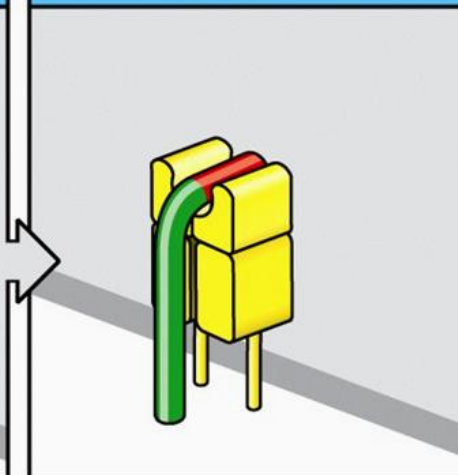
Szlak endocytarny (b)



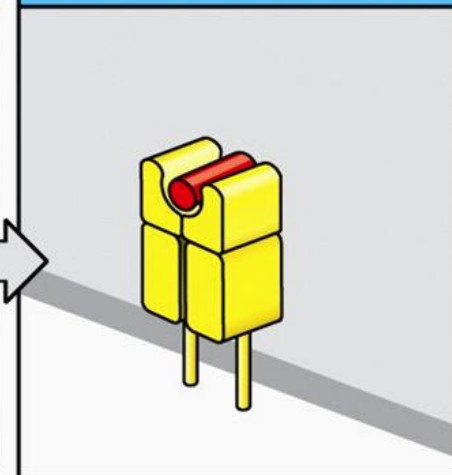
Invariant chain (Ii) binds in the groove of MHC class II molecule



Ii is cleaved initially to leave a fragment bound to the class II molecule and to the membrane



Further cleavage leaves a short peptide fragment, CLIP, bound to the class II molecule



Szlak endocytarny (c)

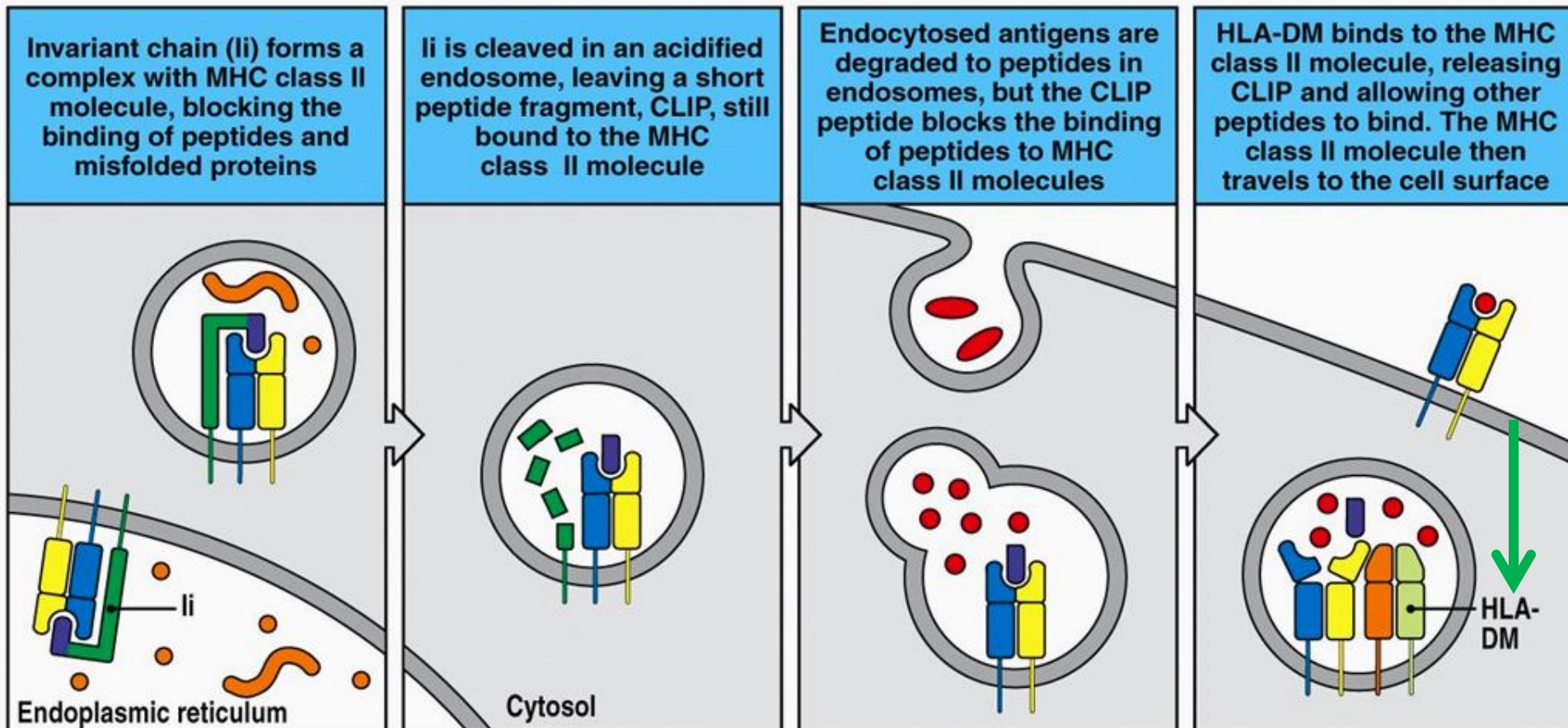
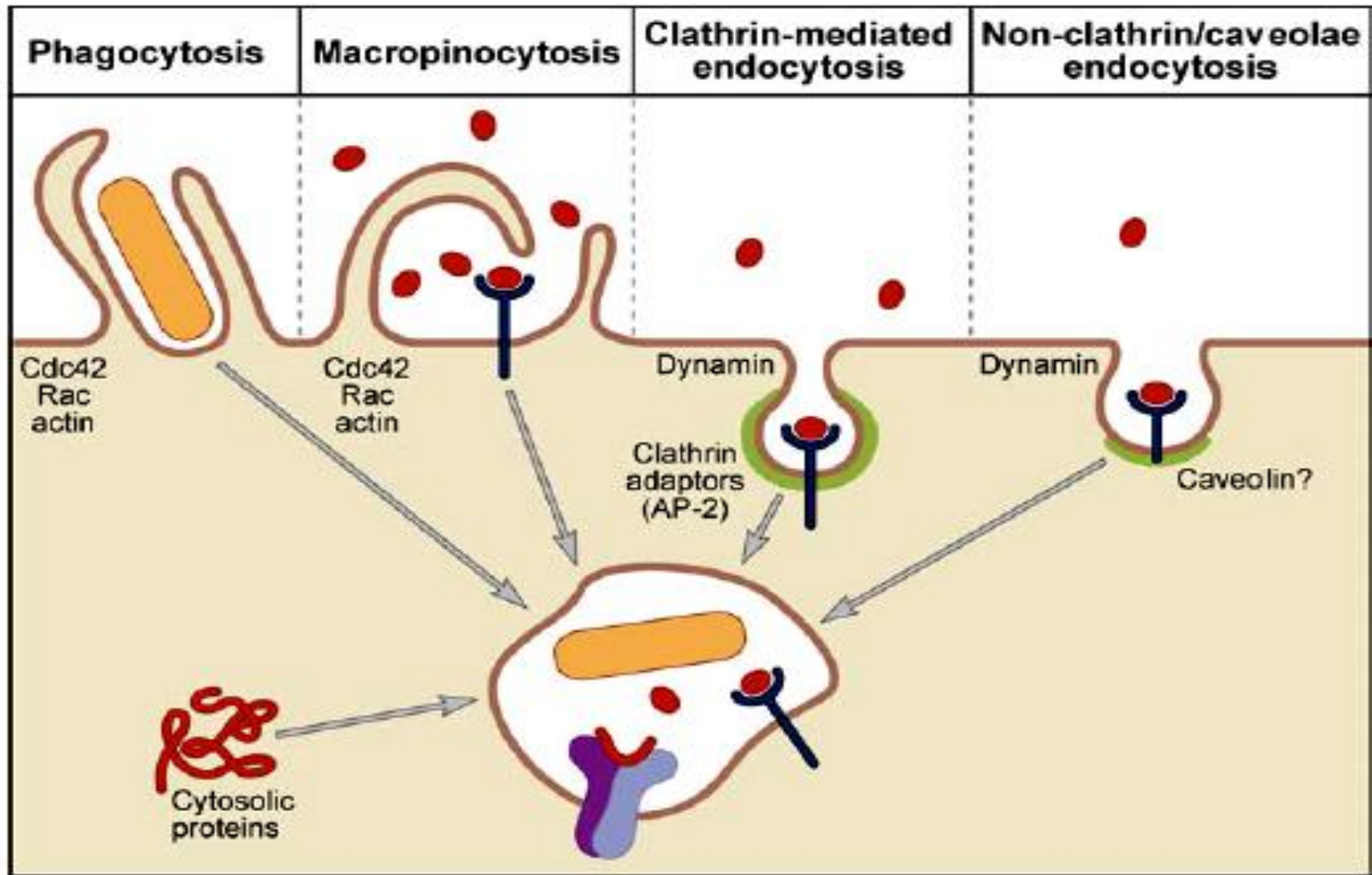
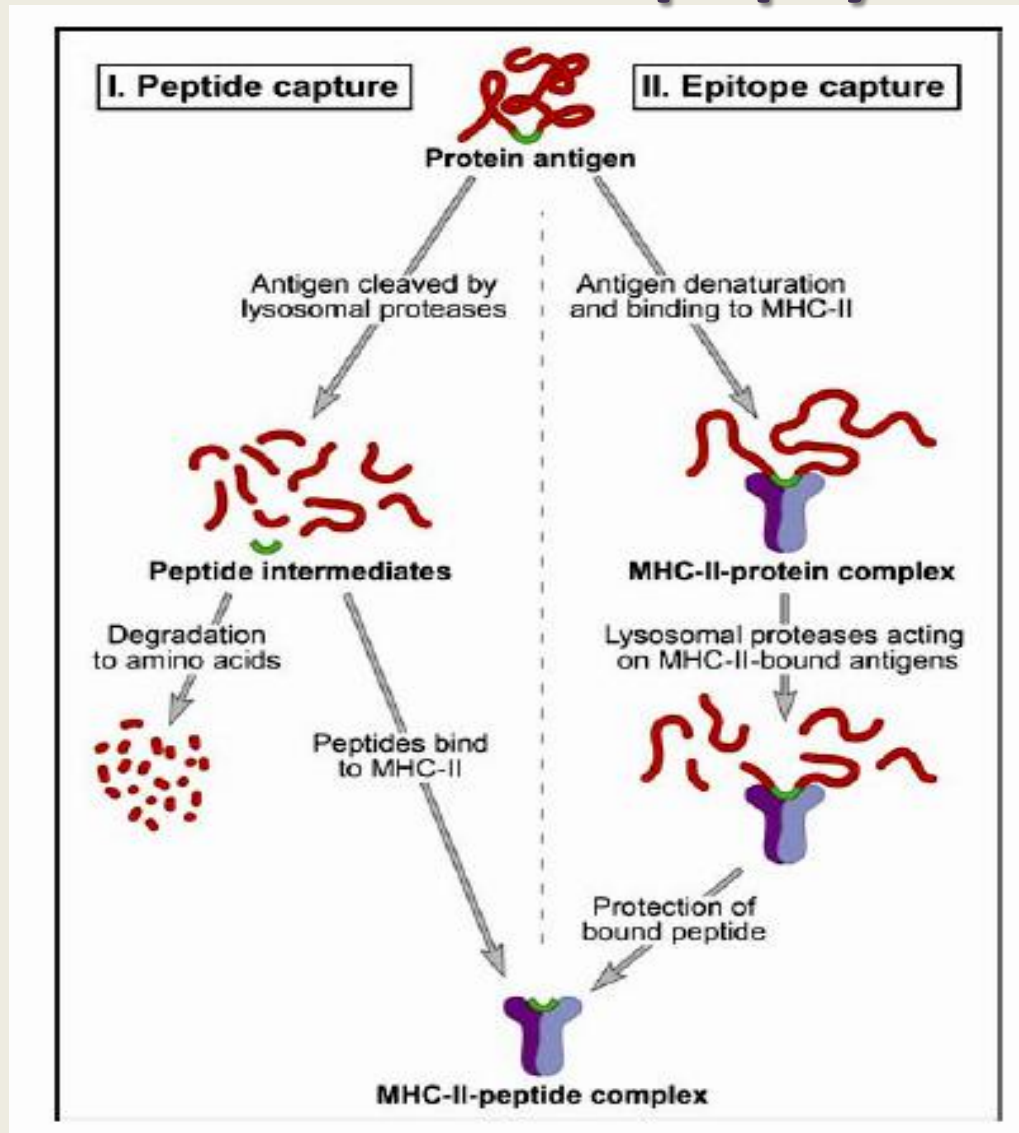


Figure 5-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

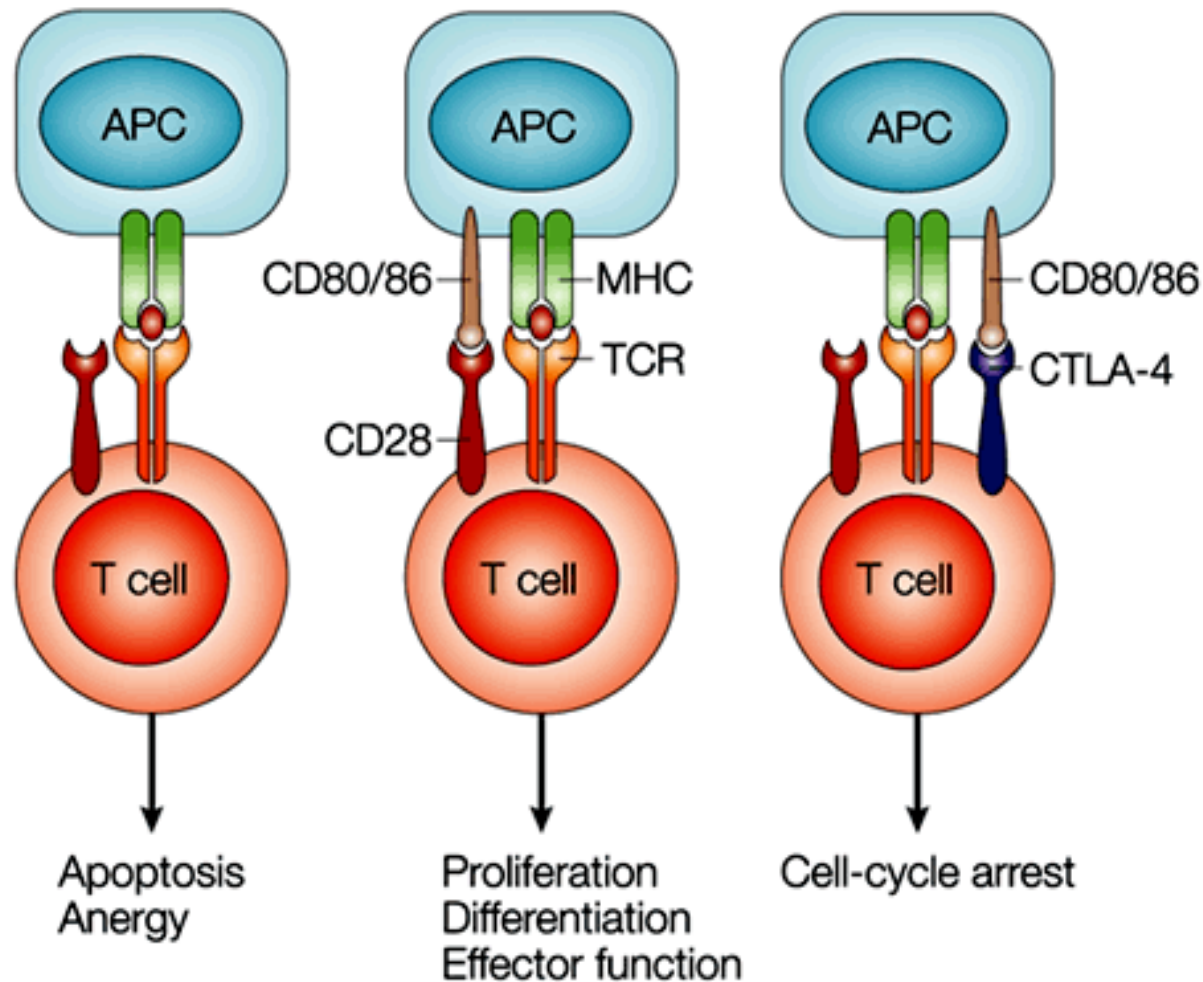
Rodzaje endocytozy wykorzystywane do pobierania Ag egzogennego



Możliwe sposoby powstawania kompleksów MHC II-peptyd



Skutki prezentacji antygenu limfocytom Th (a)



Nature Reviews | Immunology

Komentarz do slajdu nr 62:

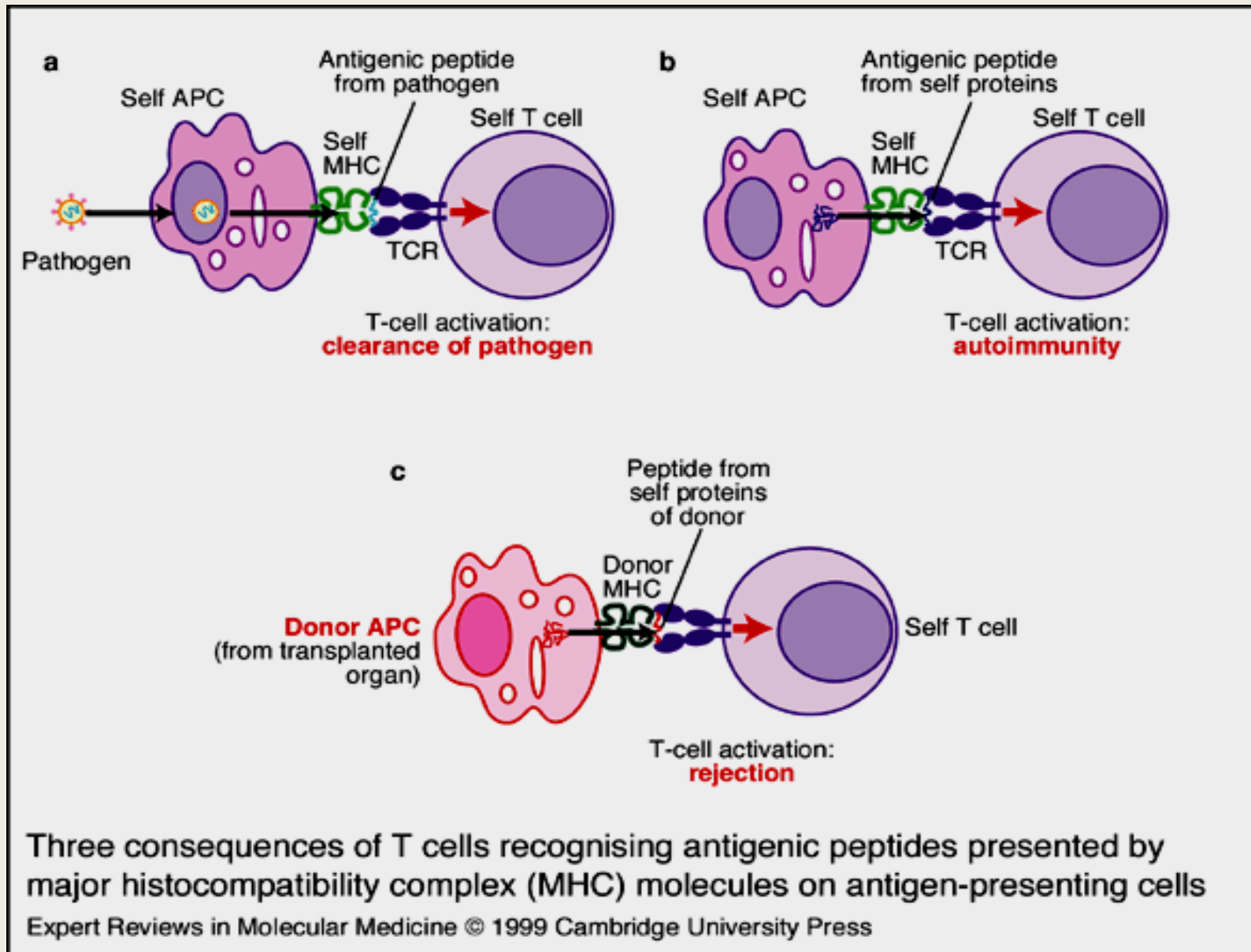
Do aktywacji limfocytów Th niezbędna jest interakcja TCR/pMHCII. Skutek aktywacji z udziałem tej pary receptorów zależy o dodatkowych interakcji między cząsteczkami błonowymi limfocytu Th i komórki prezentującej antygen.

Aktywacja z udziałem TCR/pMHCII, CD28/CD80 lub CD86 oraz cytokin i ich receptorów (nie są zaznaczone na rysunku) skutkuje proliferacją antygenowo-specyficznych limfocytów Th, ich różnicowaniem w efektorowe limfocyty Th (głównie Th1, Th2, Treg) o różnej funkcji biologicznej (rysunek środkowy).

Brak interakcji CD28/CD80/CD86 skutkuje anergią limfocytu Th (lewy rysunek)

Aktywacja limfocytów Th przy udziale TCR/pMHCII i CD28/CD80 lub CD86 skutkuje syntezą białka CTLA-4, które wykazuje większe powinowactwo do cząsteczek kostymulatorowych CD80/CD86 niż białko CD28. Skutkiem interakcji CTLA-4 z CD80 lub CD86 jest zahamowanie proliferacji aktywowanych limfocytów Th, a tym samym zahamowanie reakcji odpornościowej z ich udziałem. Ma to znaczenie w utrzymaniu homeostazy i zapobiega rozwojowi nadmiernego stanu zapalnego z udziałem aktywowanych limfocytów Th (prawy rysunek).

Skutki prezentacji antygenów limfocytom T (b)



Komentarz do slajdu nr 64:

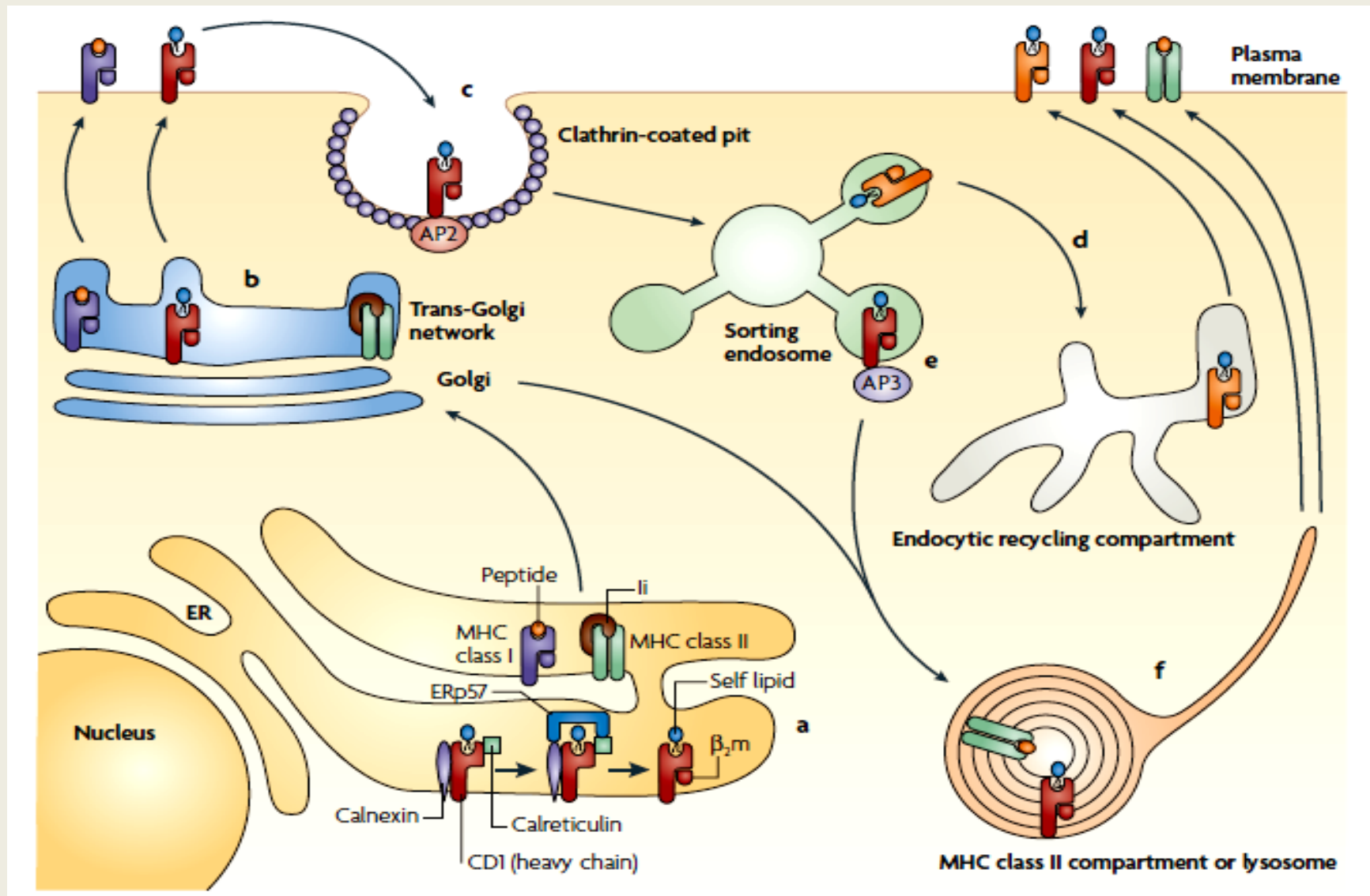
- a/ prezentacja peptydu patogenu w kompleksie z własnym MHC skutkuje prawidłową reakcją odpornościową i zniszczeniem patogenu;
- b/ prezentacja własnego peptydu w kompleksie z własnym MHC skutkuje rozwojem reakcji autoimmunizacyjnej (na szczęście nie zawsze, bo zależy to jeszcze od powinowactwa TCR do własnego MHC. Tolerancję na własne MHC i własne białka zapewniają procesy selekcji zachodzące podczas rozwoju limfocytów T w grasicy);
- c/ prezentacja peptydu własnego lub dawcy w kompleksie z MHC komórki prezentującej antygen pochodzącej z tkanki dawcy skutkuje odrzuceniem przeszczepu.

Prezentacja Ag lipidowych w kontekście cząsteczek CD1

Table 1 | CD1-restricted lipid antigens

Source	Antigen	CD1 isoform
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> and other mycobacteria	Mycolic acids	CD1b
	Glucose monomycolate	CD1b
	Sulpholipid (diacylated sulphoglycolipid)	CD1b
	Phosphatidylinositol mannosides	CD1b, CD1d
	Mannosylated lipoarabinomannan	CD1b
	Mannosyl- β 1-phosphomycoketides	CD1c
	Didehydroxymycobactin	CD1a
<i>Sphingomonas</i> spp.	α -Glucuronosylceramide	CD1d
<i>Borrelia burgdorferi</i>	α -Galactosyldiacylglycerol	CD1d
<i>Leishmania donovani</i>	Lipophosphoglycan	CD1d
Mammalian (self)	Phosphatidylinositol	CD1d
	Phosphatidylglycerol	CD1d
	Phosphatidylethanolamine	CD1d
	GM1	CD1b
	GD3	CD1d
	Sulphatide	CD1a, CD1b, CD1c
	Isoglobotrihexosylceramide	CD1d
Synthetic or marine sponge	α -Galactosylceramide	CD1d

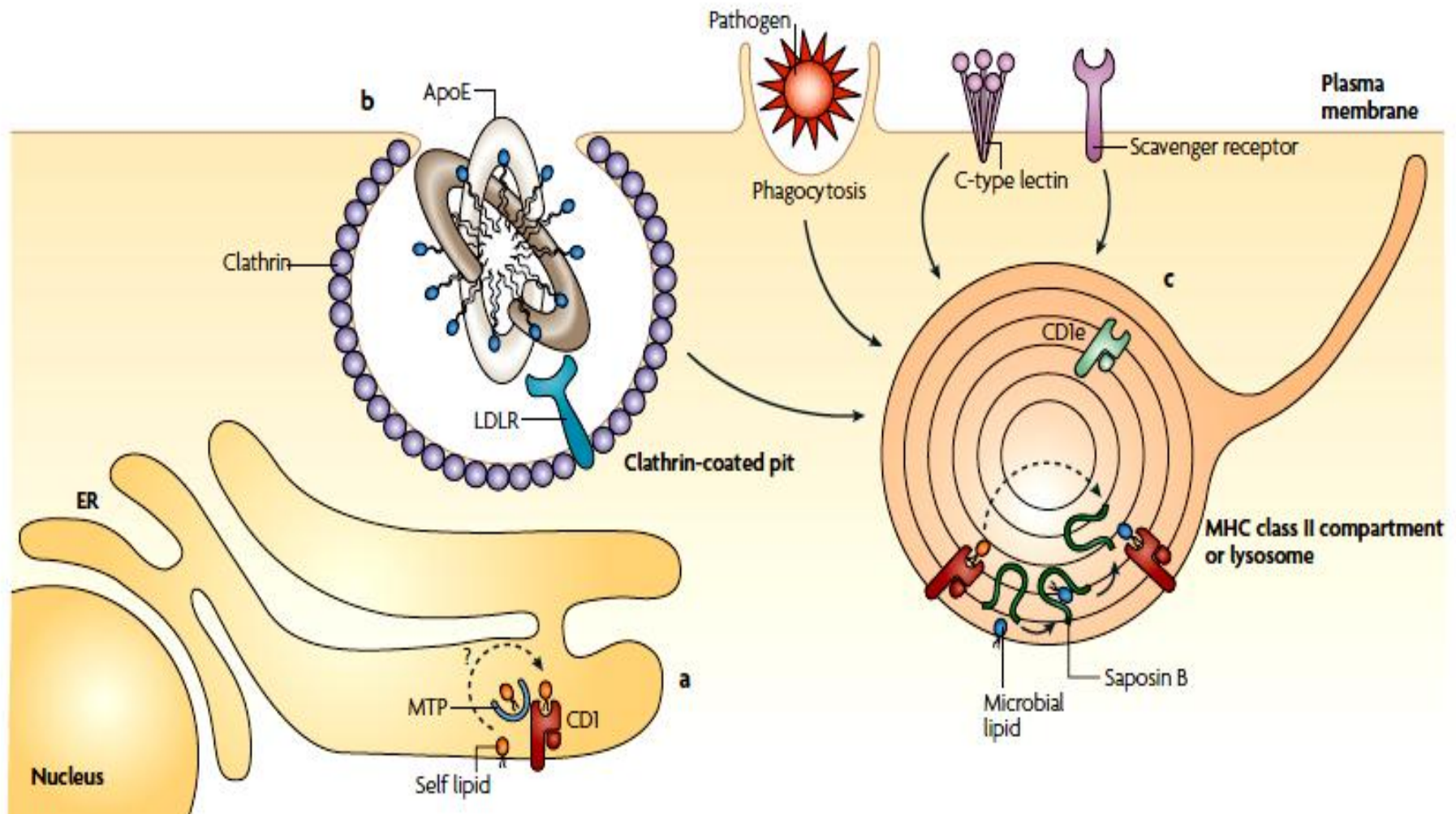
Prezentacja antygenów lipidowych (a)



Komentarz do slajdu nr 68:

- a/ struktura cząsteczki CD1 podobna jest do białka MHCI. W jej stabilizacji uczestniczą białka chaperonowe do momentu przyłączenia β 2-mikroglobuliny (β 2m);
- b/ cząsteczki CD1 transportowane są na powierzchnię komórki przez aparat Golgiego;
- c/ cząsteczki CD1 mogą ulegać internalizacji z udziałem klatryny i trafiają do endosomu (tzw. endosomu sortującego), z którego mogą:
 - d/ trafiać na powierzchnię komórki (CD1a, CD1c)
 - e/ przenosić się do innych endosomów (tzw. późnych endosomów, late endosomes), dotyczy to izoform CD1b i CD1d
 - f/ cząsteczki CD1, a także MHCII mogą recyrkulować z lizosomów na powierzchnię komórki. Cząsteczki CD1 podczas tej cyrkulacji tworzą kompleksy z lipidami.

Prezentacja antygenów lipidowych (b)



Komentarz do slajdu nr 70:

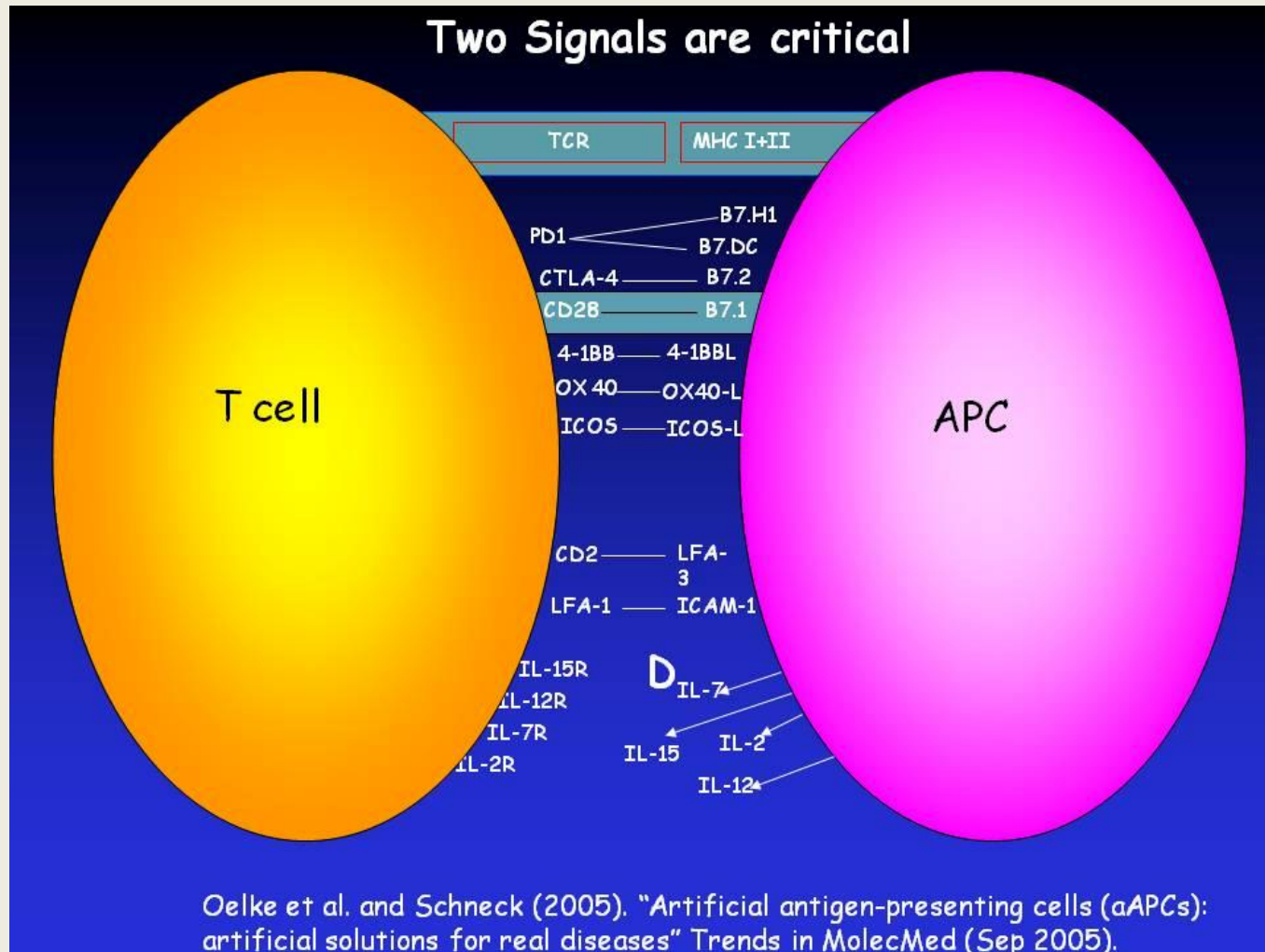
Lipidy tworzące kompleksy z cząsteczkami CD1 mogą być:

a/ własne i wtedy wiązane są przez CD1 w siateczce śródplazmatycznej. W transporcie lipidów własnych do siateczki śródplazmatycznej pośredniczą białka transportujące np. MTP (microsomal triglyceride transfer protein)

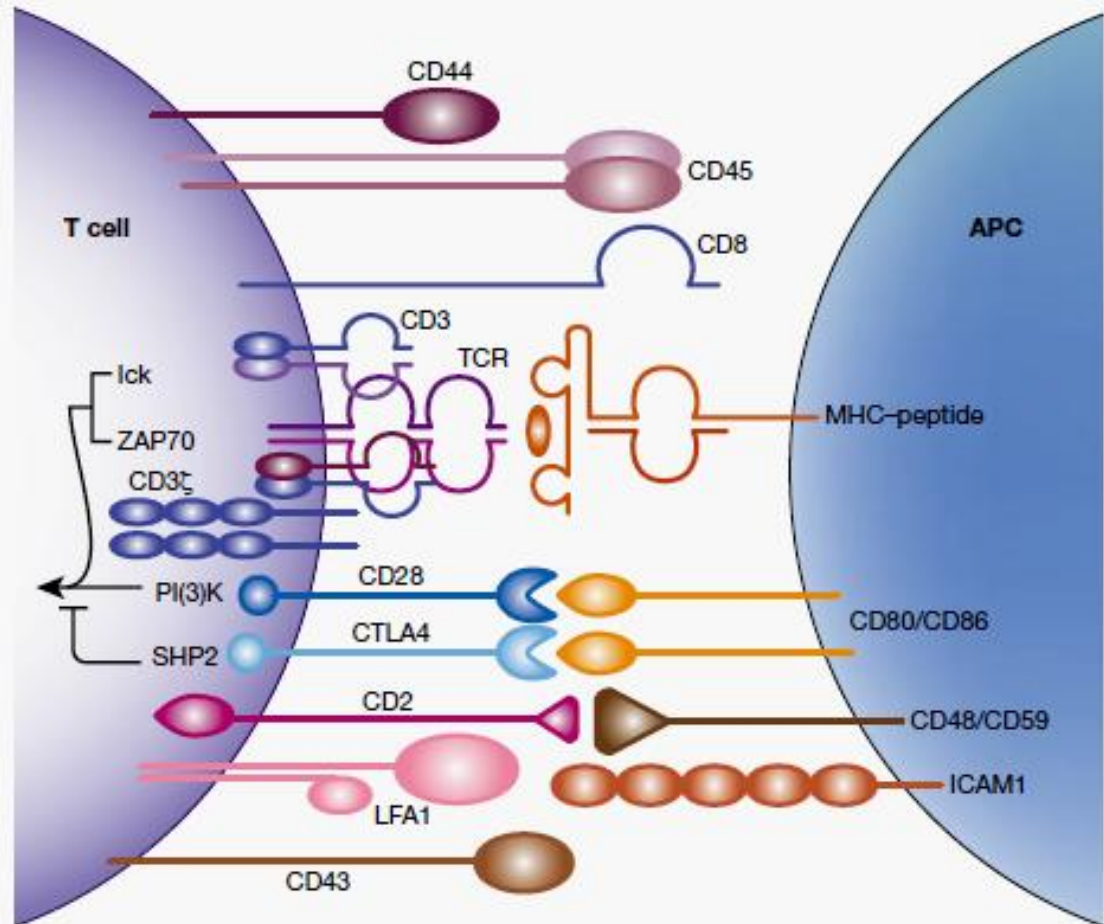
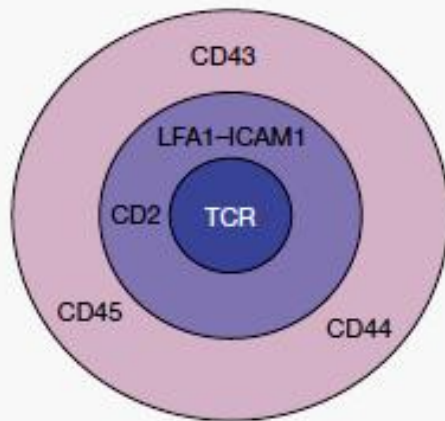
b/ obce lipidy pochodzą spoza komórki prezentującej i przedostają się do niej w szlaku zależnym od klatryny w drodze internalizacji kompleksów lipid/apolipoproteina E, które wiązane są przez receptory lipoproteinowe LDLR (low-density lipoprotein receptor), w wyniku fagocytozy, wiązania przez receptory lektynowe (C-type lectins) wiążące reszty mannozy w cząsteczkach glikolipidów, wskutek internalizacji z udziałem receptorów zmiataczy (scavenger receptors), które wiążą zmodyfikowane formy LDL;

c/ wymiana endogennych lipidów na lipidy obce w drodze różnych badanych mechanizmów

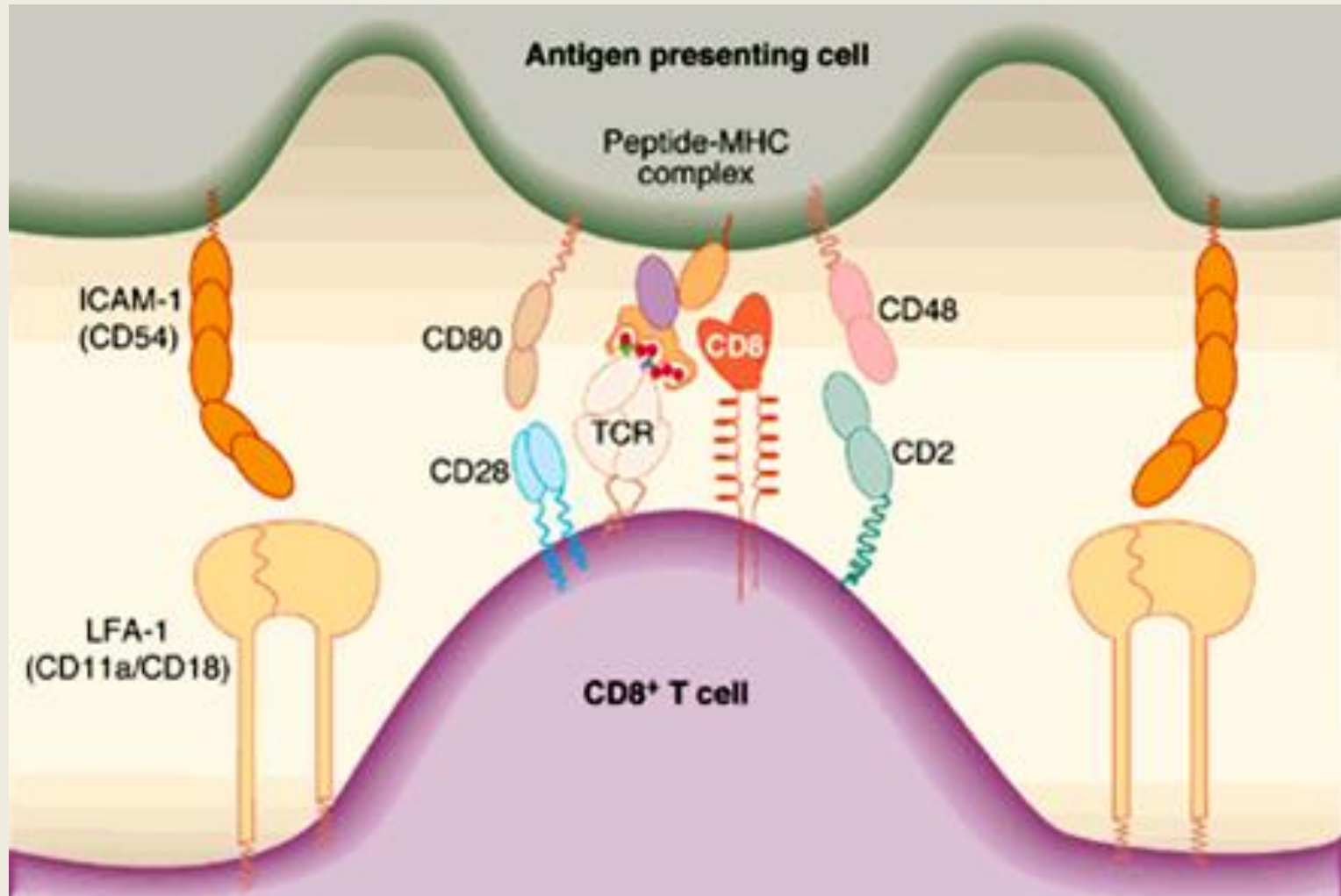
Komórki prezentujące antygen



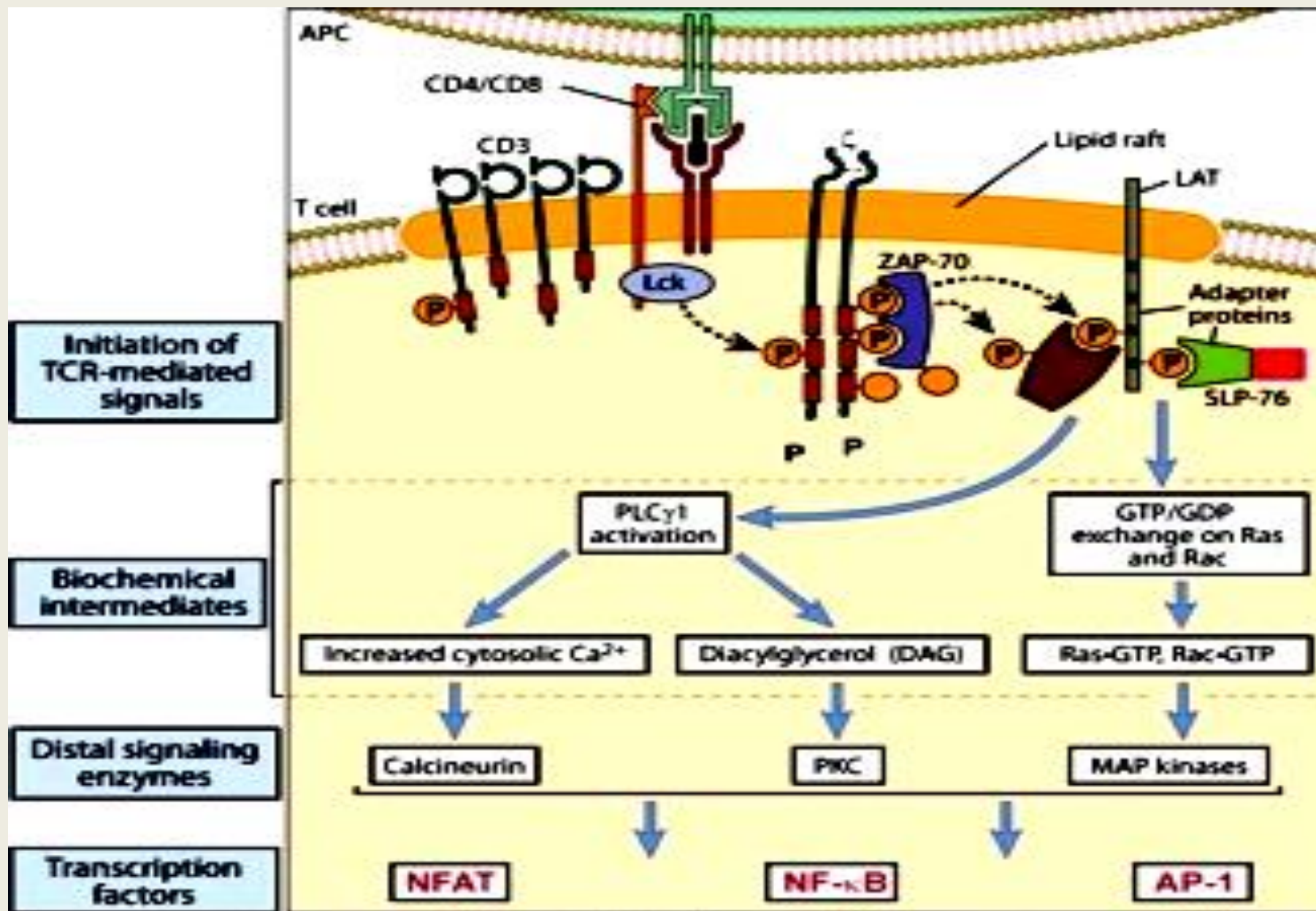
Synapsa immunologiczna T-APC



Schemat przestrzennej struktury synapsy immunologicznej



Synapsa immunologiczna T-APC



Komentarz do slajdów nr 73, 74 i 75:

Synapsa immunologiczna to obszar styku pomiędzy komórką prezentującą antygen a limfocytom T. W jej skład wchodzi cząsteczki, które uczestniczą w aktywacji limfocytów T. W części centralnej synapsy występują cząsteczki niezbędne do aktywacji limfocytów T (TCR, CD3, CD28), a w części peryferycznej białka stabilizujące połączenie między komórkami (LFA-1, CD44).

Rola synapsy polega na regulacji procesu aktywacji limfocytów, utworzeniu platformy skupiającej ważne czynniki w transdukcji sygnałów z udziałem cząsteczek błonowych i ich ligandów, przekaźników wewnątrzkomórkowych, ukierunkowania produkowanych cytokin na komórki docelowe, którymi są limfocyty T.

Rodzaje APC (antigen-presenting cells)

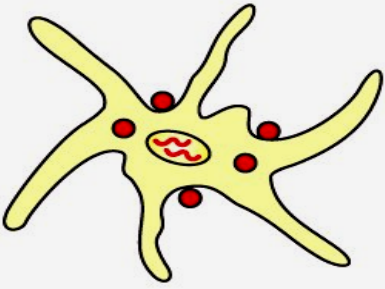
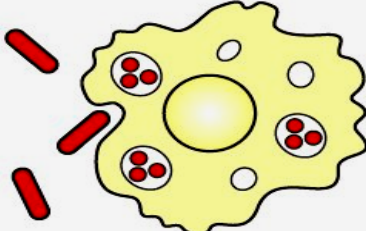
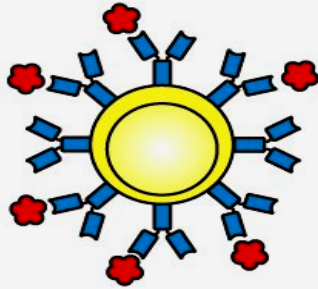
	Dendritic cells	Macrophages	B cells
			
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells Viral infection	Phagocytosis +++	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC expression	Low on tissue dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria and cytokines – to +++	Constitutive Increases on activation +++ to ++++
Co-stimulator delivery	Constitutively by mature, nonphagocytic lymphoid dendritic cells ++++	Inducible – to +++	Inducible – to +++
Antigen presented	Peptides Viral antigens Allergens	Particulate antigens Intracellular and extracellular pathogens	Soluble antigens Toxins Viruses
Location	Ubiquitous throughout the body	Lymphoid tissue Connective tissue Body cavities	Lymphoid tissue Peripheral blood

Figure 8-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Rodzaje APC

Cell type	Expression of		Principal function
	Class II MHC	costimulators	
Dendritic cells	Constitutive; increases with maturation; increased by IFN- γ	Constitutive; increases with maturation; inducible by IFN- γ , CD40-CD40L interactions	Initiation of T cells responses to protein antigens(priming)
Macrophage	Low or negative; inducible by IFN- γ	inducible by LPS, IFN- γ , CD40-CD40L interactions	Effector phase of cell-mediated immune responses
B lymphocytes	constitutive; inducible by IFN- γ	inducible by CD40-CD40L interactions; antigen receptor cross-linking	Antigen presentation to CD4 helper T cells in humoral immune responses(cognate T cell-B cell interaction)
Vascular endothelial cells	inducible by IFN γ ; constitutive in humans	Constitutive (inducible in mice)	May promote activation of antigen-specific T cells at site of antigen exposure
Various epithelial and mesenchymal cells	inducible by IFN- γ ;	Probably none	No know physiologic function

I jeszcze rodzaje komórek prezentujących antygeny z podziałem na tzw. profesjonalne i nieprofesjonalne

TABLE 8-1 Antigen-presenting cells

Professional antigen-presenting cells

Dendritic cells (several types)

Macrophages

B cells

Nonprofessional antigen-presenting cells

Fibroblasts (skin)

Glial cells (brain)

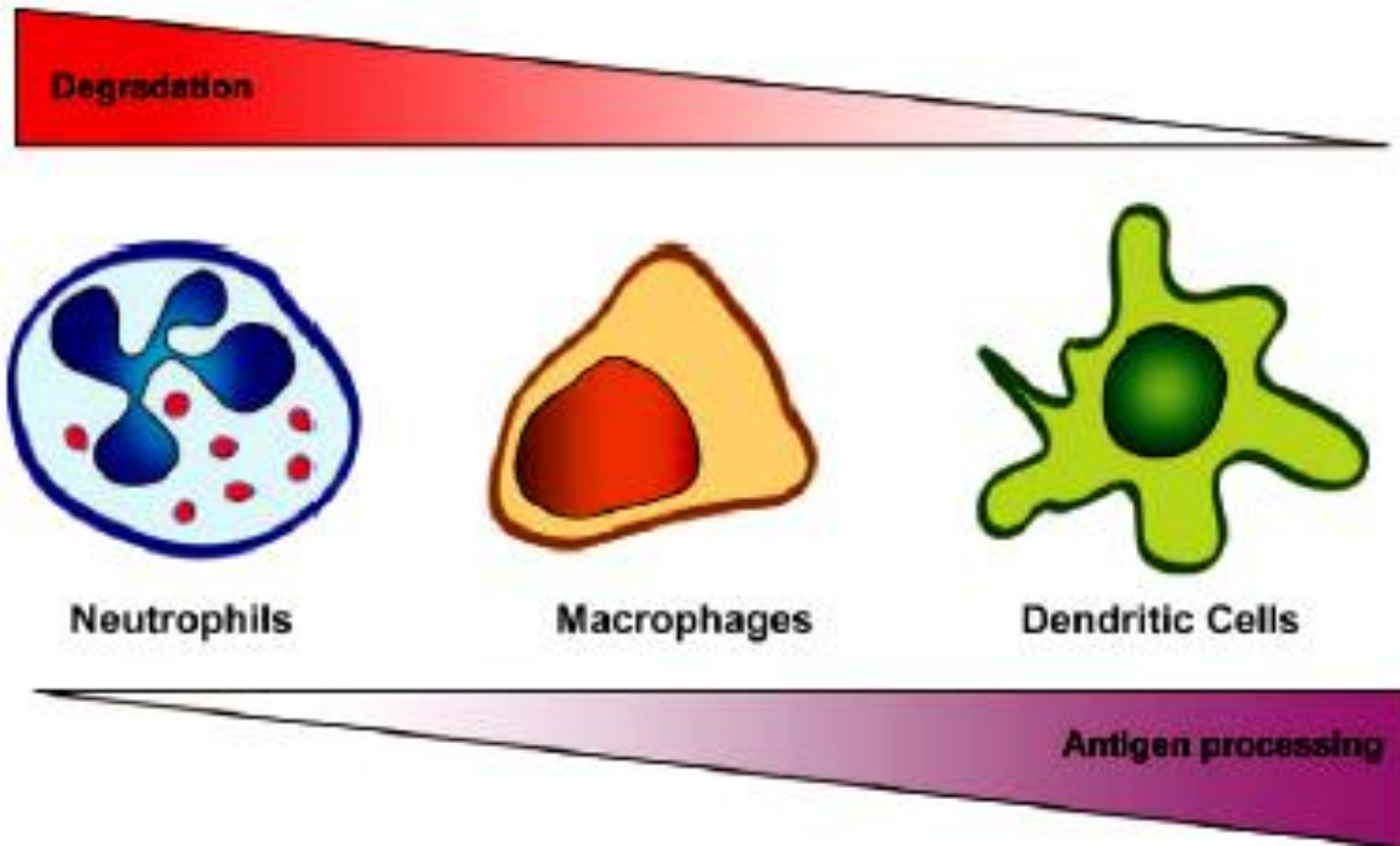
Pancreatic beta cells

Thymic epithelial cells

Thyroid epithelial cells

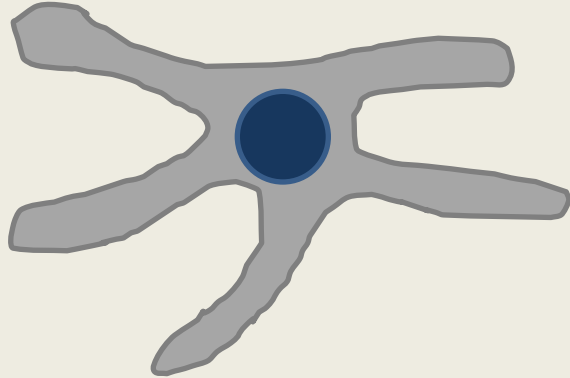
Vascular endothelial cells

Zdolność do przetwarzania Ag zwiększa się wraz ze zmniejszeniem aktywności fagocytarnej APC



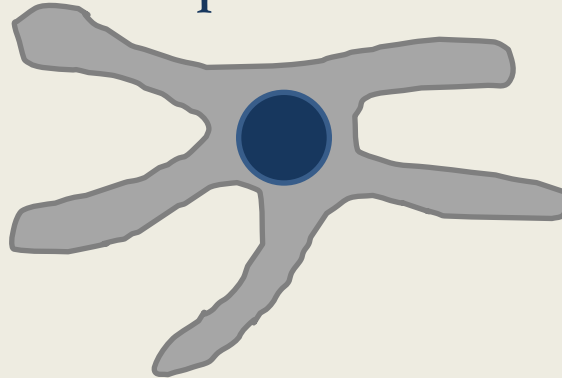
Rodzaje komórek dendrytycznych

mDC



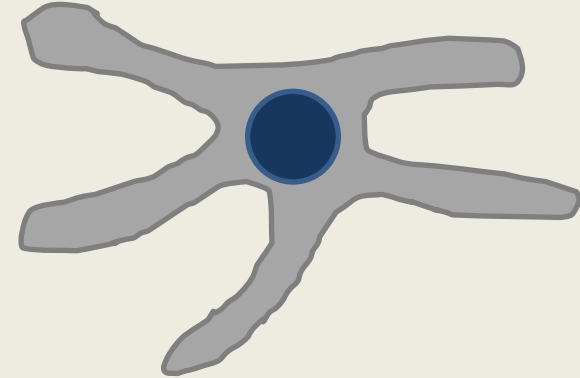
CD11c+, CD123low,
MHC II
Narządy
limfatyczne, krew,
wszystkie tkanki
Przetwarzanie i
prezentacja
antygeny

pDC



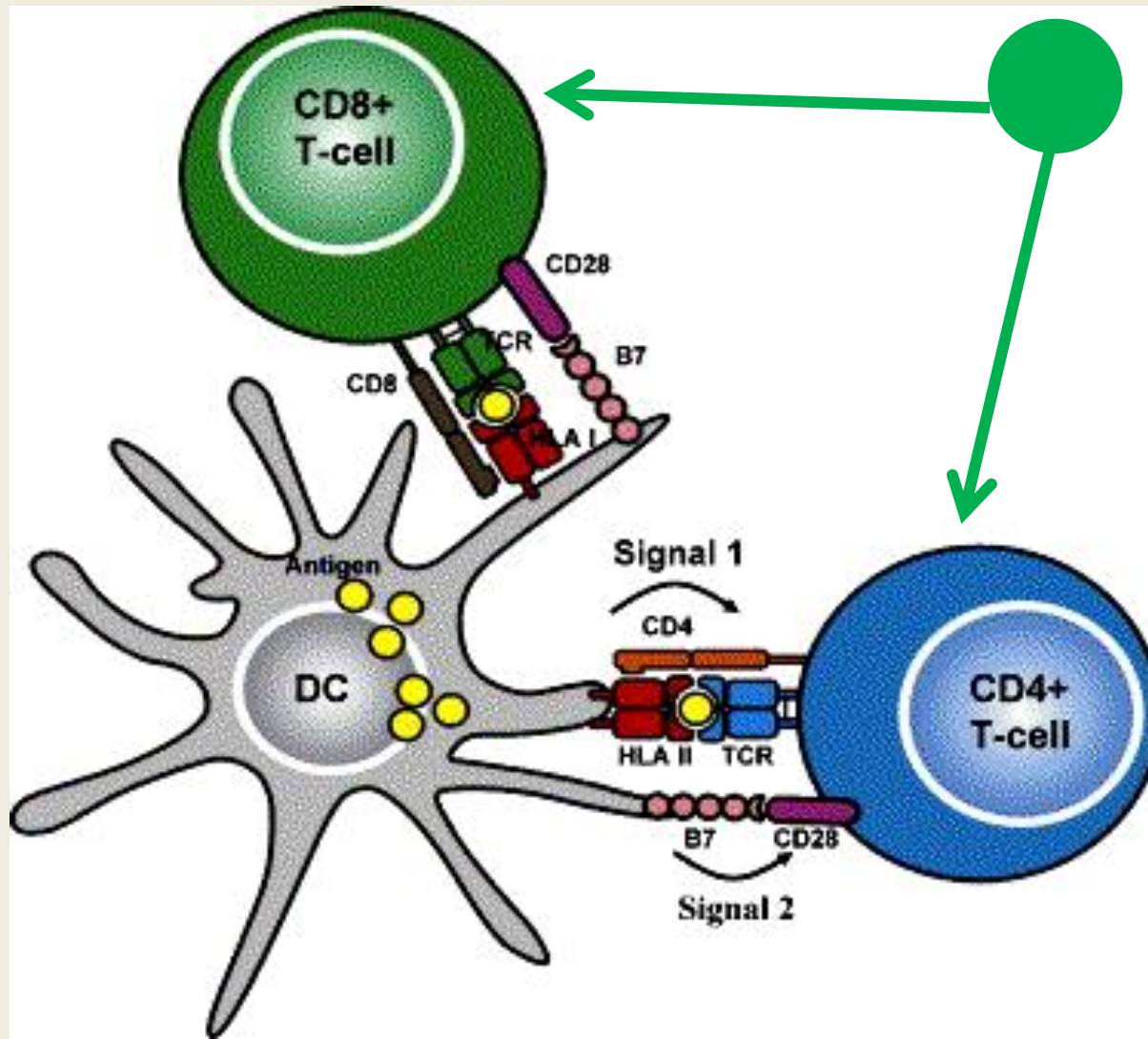
CD11c-,
CD123bright,
Narządy
limfatyczne, krew,
Słaba zdolność do
przetwarzania i
prezentacji Ag
Synteza IFN typu I

FDC

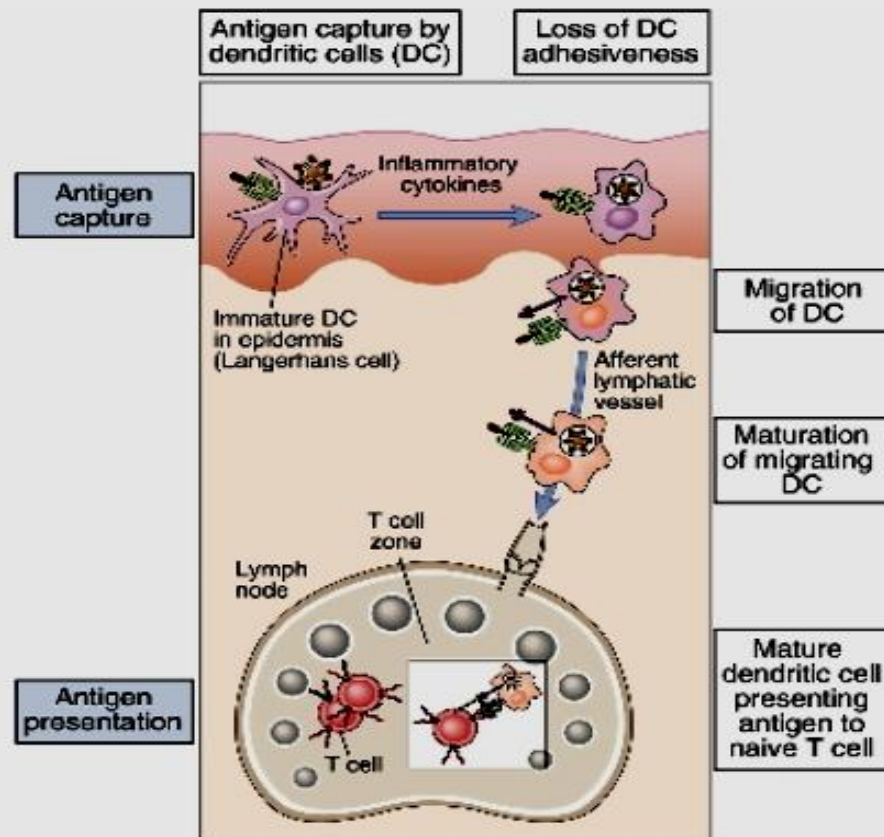


CD11b, CD21,
CD35, CD32
Węzły limfatyczne,
śledziona
Nie przetwarzają Ag
Udział w tworzeniu
pamięci
immunologicznej

Komórka dendrytyczna w prezentacji Ag: może jednocześnie prezentować antygeny limfocytom T CD8+ i T CD4+ gdyż posiada na swojej powierzchni cząsteczki MHCI (jak każda komórka jądrowasta organizmu) i MHCII (na komórkach prezentujących antygeny)



Dojrzewanie komórek dendrytycznych:

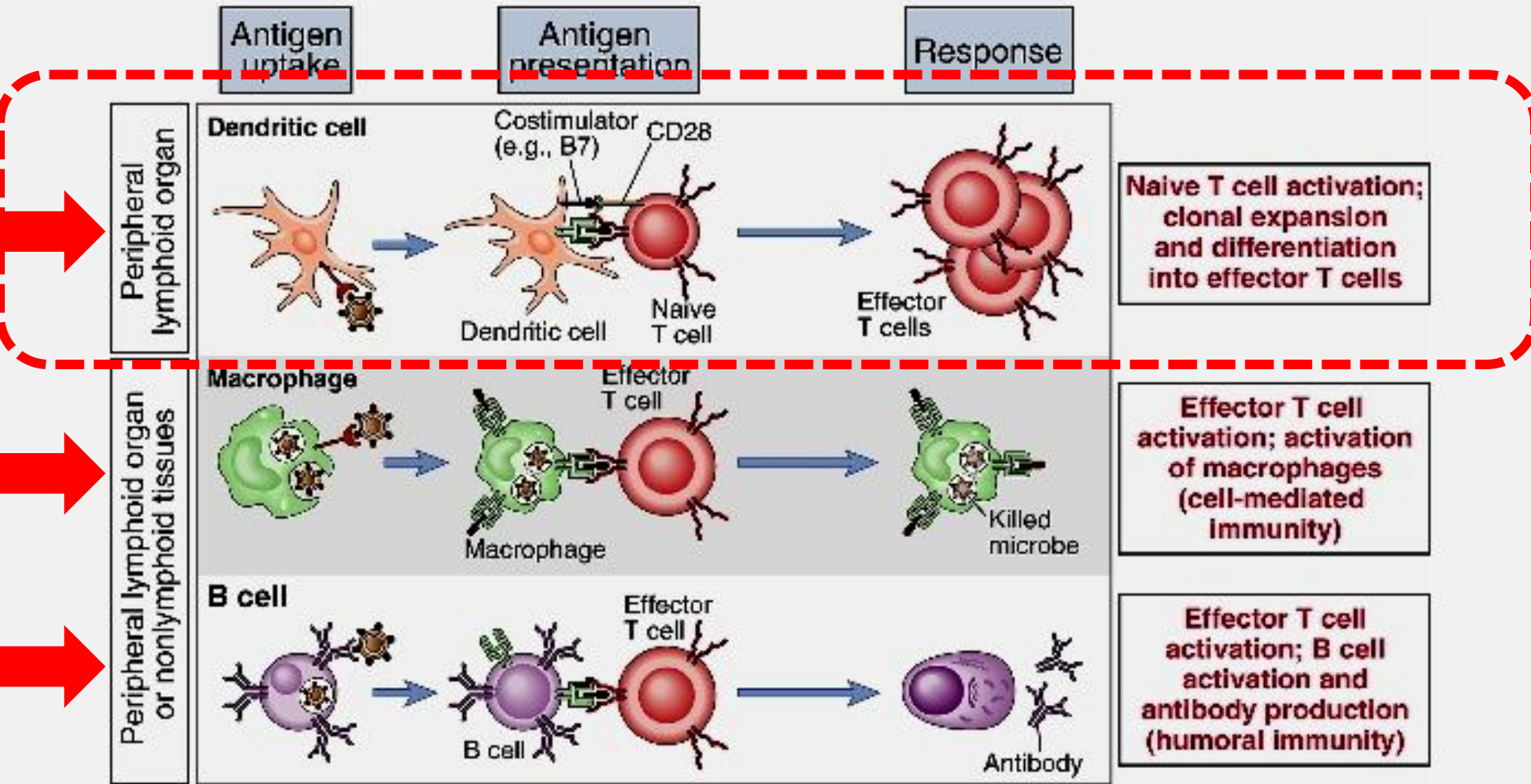


Komórki dendrytyczne z tkanek transportują antygeny do najbliższego węzła chłonnego. W czasie migracji dojrzewają: zwiększają ekspresję białek kostymulatorowych i białek MHCII. W węźle chłonnym są już przygotowane do skutecznej prezentacji antygenów (peptydów) w kompleksach z MHCII.

	Immature dendritic cell	Mature dendritic cell
Principal function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	—
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	— or low	++
Class II MHC molecules		
Half-life on surface	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	~10 ³	~7 x 10 ⁶

Funkcje efektorowe limfocytów T zależne od APC:

Komórki dendrytyczne są jedynymi komórkami prezentującymi antygen naiwnym limfocytom T



Dziękuję za uwagę



Vivier E et al. Science 331: 44 (2011)