

«Антигены. Определение и основные свойства. Главный комплекс гистосовместимости человека. Антигенпрезентирующие клетки. Особенности процессинга и предоставления внутриклеточных и внеклеточных патогенов».

Цикл 1 – иммунология.
Занятие № 2.

Основные понятия: «СВОЕ - ЧУЖОЕ»

Антиген – молекула (чаще белковой или полисахаридной природы), несущая признаки генетически чужеродной информации, распознающаяся организмом как «чужое», способная вызывать комплекс эффекторных реакций и вступать во взаимодействие с продуктами этих реакций.

В роли антигенов (АГ) выступают белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты; эти соединения могут образовывать комбинации между собой или с липидами.

Сами липиды неиммуногенны, что определяется недостаточной жёсткостью структуры этих молекул и преимущественно линейной конфигурацией.

Наибольшей иммуногенностью обладают белковые АГ.

Чем дальше от человека в эволюционном отношении отстоят организмы, тем большую иммуногенность проявляют их белки.

Примеры сильных иммуногенов — бактериальные экзотоксины, вирусная нейраминидаза и гемолизины и др.

Характеристики молекул антигенов

- Антигены многообразны по химической природе, но в наибольшей степени в качестве антигенов выступают белки и гликопротеины с молекулярной массой **больше 10 кДа**.
- Отдельные аминокислоты не являются антигенами, но полипептиды размером **8-10 аминокислотных остатков** — это уже антигены.
- Молекулы антигенов различаются по молекулярной массе, конформации, наличию на поверхности молекулы группировок, несущих заряд, способности к катаболизму.
- По структуре антигены разнообразны, большинство антигенов имеют белковую природу, содержат разнообразные эпитопы, на каждый из которых может развиваться иммунный ответ.
- В антигенах углеводной природы, как правило, присутствуют часто повторяющиеся однотипные участки.

Свойства антигенов

- Антигенность
- Иммуногенность
- Специфичность
- Чужеродность

Типы антигенов

Т-зависимые и
Т-независимые



Свойства антигенов: антигенность

Антиген несет признаки генетически чужеродной информации и распознается иммунной системой организма, в который он попал, как чужеродная субстанция.

Антигенность подразумевает способность молекул АГ быть распознанными рецепторами лимфоцитов моноспецифично .

Антигенность - способность вызывать иммунный ответ в конкретном организме.

Антигенность зависит от:

- размера и структуры молекулы АГ;
- числа эпитопов;
- степени чужеродности;
- вторичной и третичной структурой молекулы АГ.

Свойства антигенов: иммуногенность

Иммуногенность антигенов зависит не только от структуры молекулы АГ, но и от:

- пути введения АГ в организм;
- режима введения АГ;
- дополнительных воздействий

(например, использование адъювантов – усилителей иммунного ответа).

Иммуногенность — это способность антигена формировать в организме иммунитет (иммунологическую память).



Свойства антигенов: специфичность

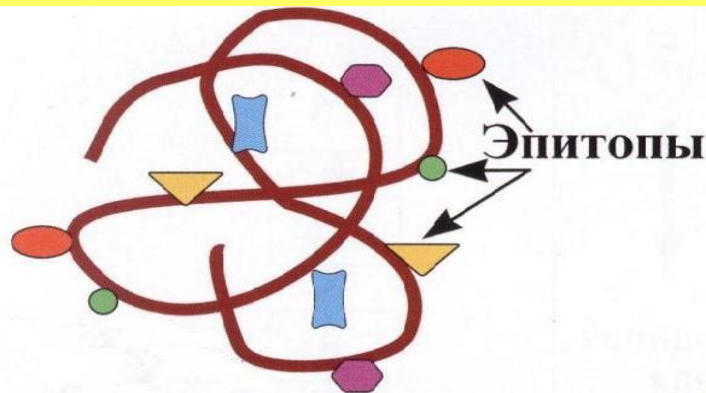
Специфичность определяют структурные особенности антигена, в частности структура антигенной детерминанты, или эпитопа.

Каждый эпитоп распознается моноспецифичным Т или В клеточным рецептором

Существуют линейные и конформационные эпитопы.

- **Линейные эпитопы** образованы последовательностью аминокислотных остатков,
- **Конформационные эпитопы** — отдаленными остатками белковой молекулы антигена, сближающимися при образовании третичной структуры.

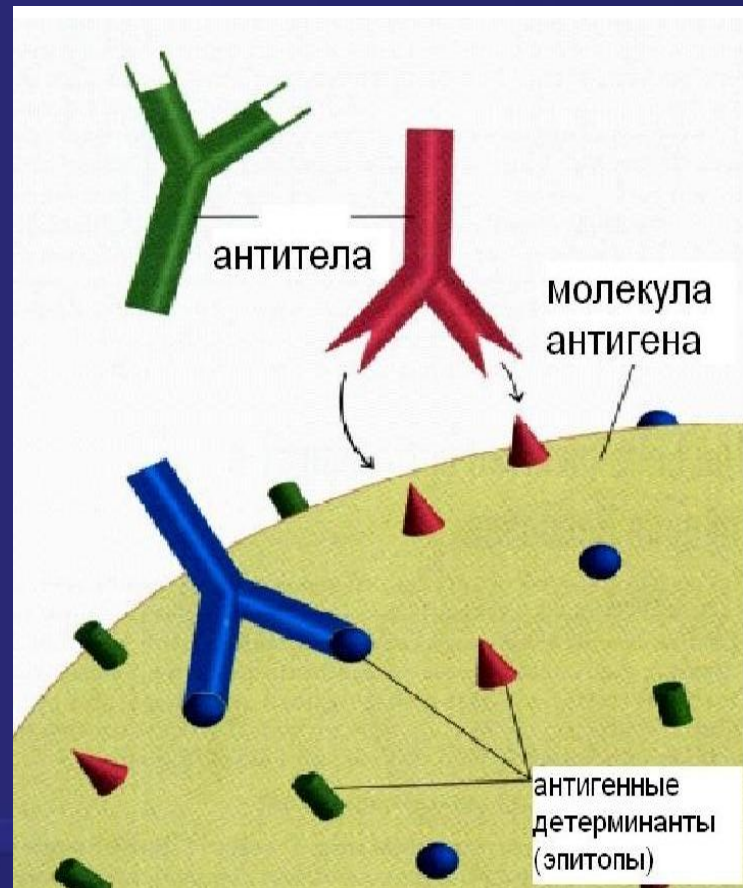
Специфичность АГ – определяется входящими в его состав эпитопами -наименьшей частью молекулы АГ , способной вызывать иммунный ответ. Практически в любой молекуле антигена есть несколько антигенных детерминант, или эпитопов, определяющих ее специфичность.

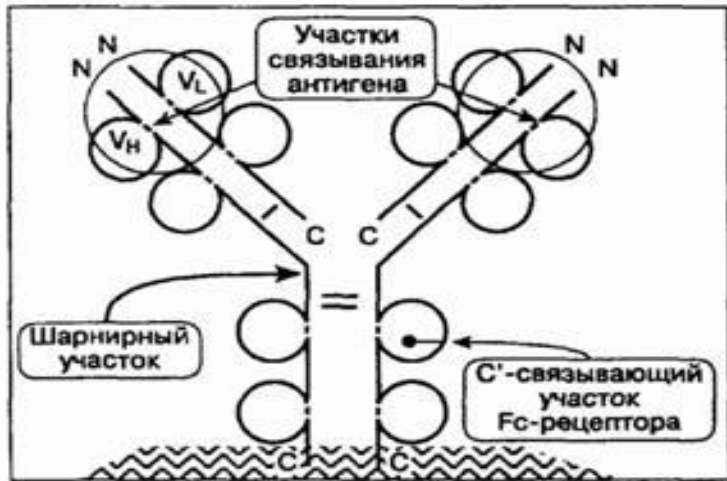


Эпитоп

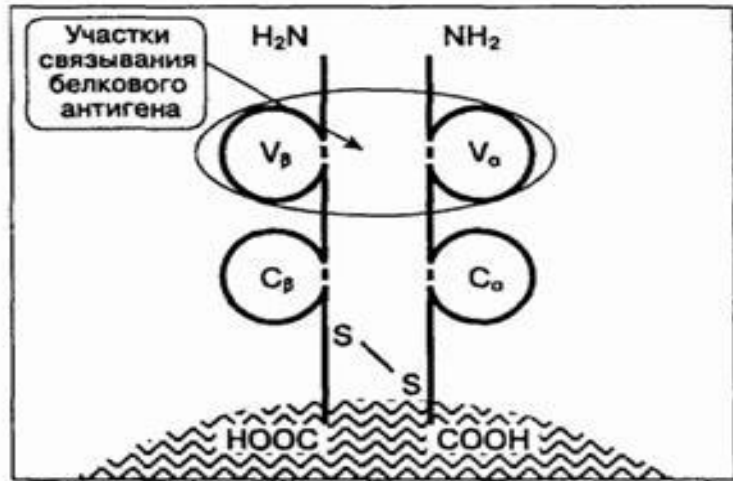
Эпитоп - наименьшая часть антигена, способная вызывать развитие иммунного ответа.

Эпитоп — участок молекулы антигена из нескольких аминокислотных остатков, специфически взаимодействующий с антигенсвязывающим центром-**паратопом** антигенраспознающих рецепторов Т- или В-лимфоцитов, а также с переменным регионом (активным центром) антител.

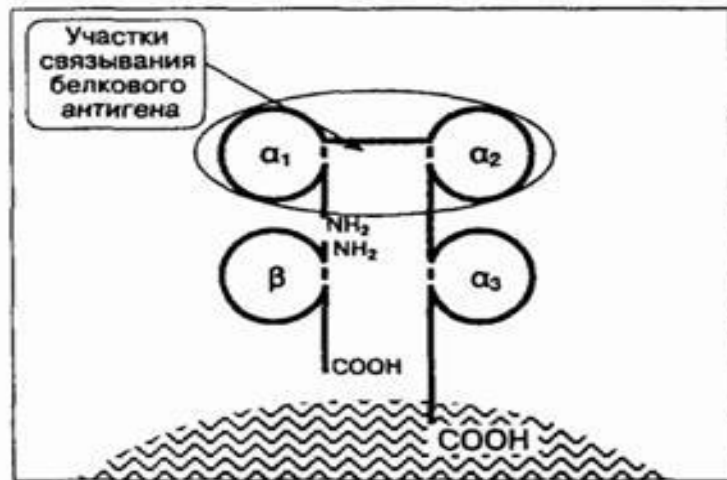




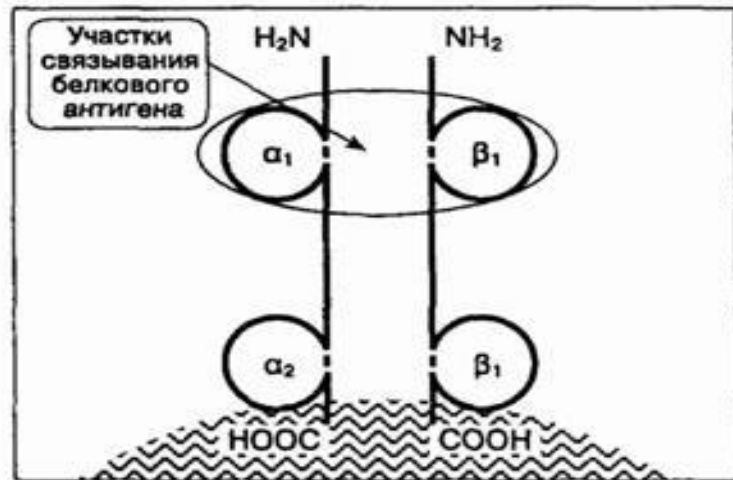
Поверхностный иммуноглобулин



Рецептор Т-клеток



ГКГ класс I



ГКГ класс II

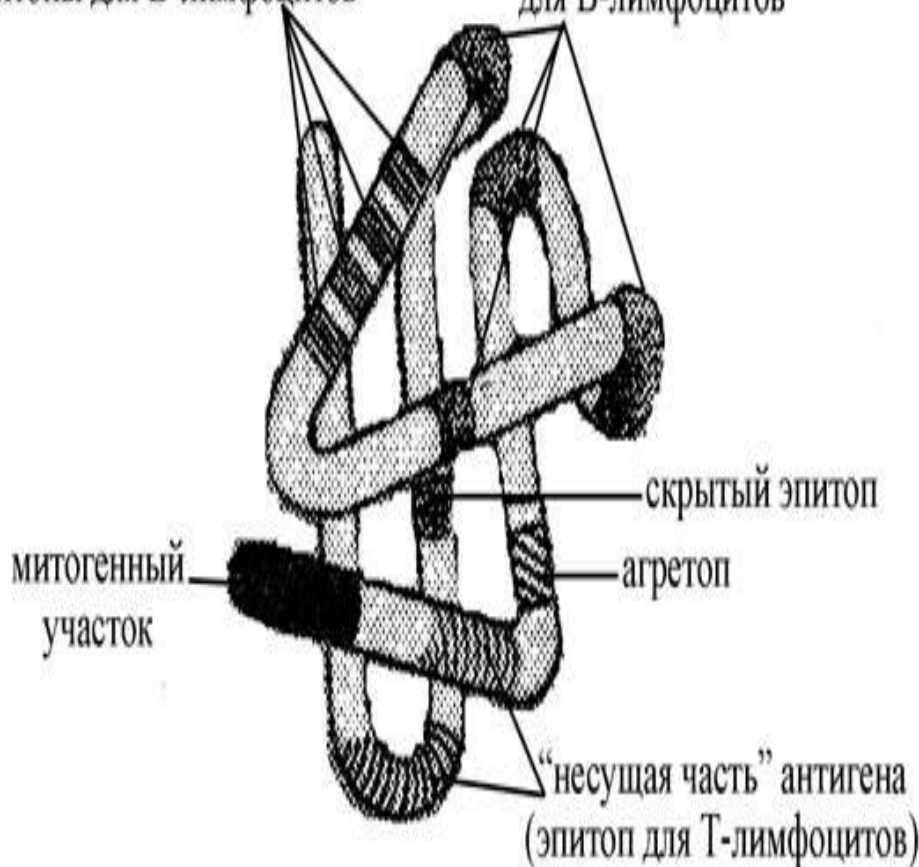
Эпитопы вируса гриппа



Свойства антигенов: специфичность

повторяющиеся однотипные
эпитопы для В-лимфоцитов

разные по специфичности эпитопы
для В-лимфоцитов



Т и В лимфоциты
распознают
своими
рецепторами не
весь антиген, а
разные части
молекулы АГ -
**доминантные
эпитопы.**

Поиск доминантных
эпитопов в
каждом АГ
является важной
задачей
вакцинологии ,
так как от этого
зависит
эффективность
вакцин.

Свойства антигенов: чужеродность

Чужеродность — основополагающее свойство антигена по отношению к организму, в который антиген попадает.

Выделяют следующие антигены по отношению к организму:

- **аутологичные** (собственные, аутоантигены),
- **сингенные** (изологичные, как правило, среди генетически однородных линий животных),
- **аллогенные** (гомологичные, среди представителей одного вида),
- **ксеногенные** (гетерологичные, среди представителей разных видов).

Или:

степень чужеродности антигенов по отношению к организму, в который они попадают:

- **Ксеноантигены –АГ** других биологических видов
- **Аллоантигены – АГ** разных особей одного вида
- **Изоантигены –АГ** однояйцевых близнецов
- **Аутоантигены – АГ** собственного организма

Виды антигенов: **тимус - зависимые** (при ответе нужна помощь Т-хелпера) и **тимус-независимые** (помощь Т хелпера не нужна)

Большинство природных антигенов принадлежит к группе тимусзависимых. Полноценное развитие иммунного ответа на такие антигены развивается только при подключении Т-лимфоцитов, т.е. происходит в результате взаимодействия Т- и В-лимфоцитов.

Т-зависимые:

- антигены, иммунный ответ на которые развивается с **обязательным** участием Т-лимфоцитов-хелперов, осуществляющих помощь В лимфоцитам
- Т-зависимые АГ имеют белковую природу (их – большинство).

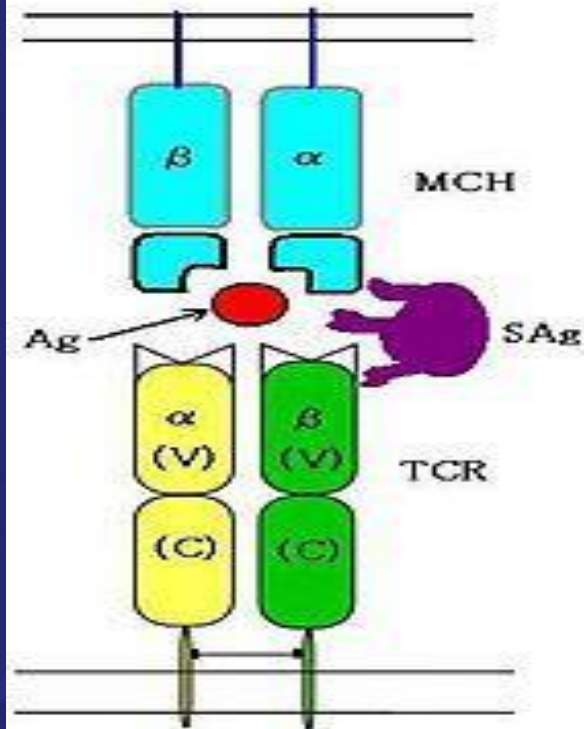
Т-независимые:

- антигены, иммунный ответ на которые запускается без участия Т-лимфоцитов.
- сами В лимфоциты активируются в ответ на взаимодействие с такими антигенами – без помощи Т-лимфоцитов-хелперов.
- Т-независимые АГ – это в основном крупные полисахаридные молекулы бактериальной стенки – липополисахариды и др. (их намного меньше, чем Т-зависимых антигенов)

Суперантигены -определение

Антигены неспецифически
(вне антигенсвязывающего
центра)
взаимодействующие с
рецепторами лимфоцитов
и вызывающие
поликлональную активацию
лимфоцитов.

Примеры: стафилококковые
энтеротоксины; пирогенный
токсин стрептококка и др.



Аллергены

Антигены, вызывающие выработку иммуноглобулинов класса E.

Обычно это - безвредные для организма белки.

Пыльца растений; белки домашних животных; пищевые аллергены и др.



Гаптены [от греч. hapto, прикрепляться]

Гаптены обладают свойством **антигенности** (то есть взаимодействуют со специфическими АТ), но не обладают свойством **иммуногенности** (самостоятельно не способны запускать иммунные реакции).

Иногда гаптены называют «неполными» антигенами.

Как правило, они имеют небольшую молекулярную массу и не распознаются АПК.

Гаптены могут стать иммуногенными **при связывании с высокомолекулярным носителем, обладающим собственной иммуногенностью.**

Например, хром и никель, связываясь с белками кожи, способны вызвать аллергический контактный дерматит, развивающийся при повторных соприкосновениях кожи с хромированными или никелированными предметами.

Гаптены-определение

Гаптены –
вещества низкой
молекулярной массы,
несущие признаки
чужеродности, но не
являющиеся антигенами
– они не способны
вызывать иммунный
ответ, при этом с
готовыми антителами
они могут
взаимодействовать.

Большинство лекарственных
препаратов – гаптены - они
становятся истинными
антигенами только после
прочного соединения с
белками организма.

Гаптенами являются не только
лекарственные препараты,
но и продукты их
расщепления (при
катаболизме, размыкании
циклических структур).

Толерогены -определение

Толерогены -

антигены с очень низкой молекулярной массой – они не захватываются АПК ; не процессируются и не предоставляются лимфоцитам; соответственно, не вызывают иммунный ответ.

(Толерантность – терпимость; неотвечаемость).

Толерогены – антигены клеток, белков, полисахаридов, вызывающие при определенных условиях введения в организм специфическую неотвечаемость (анергию) или иммунную толерантность.

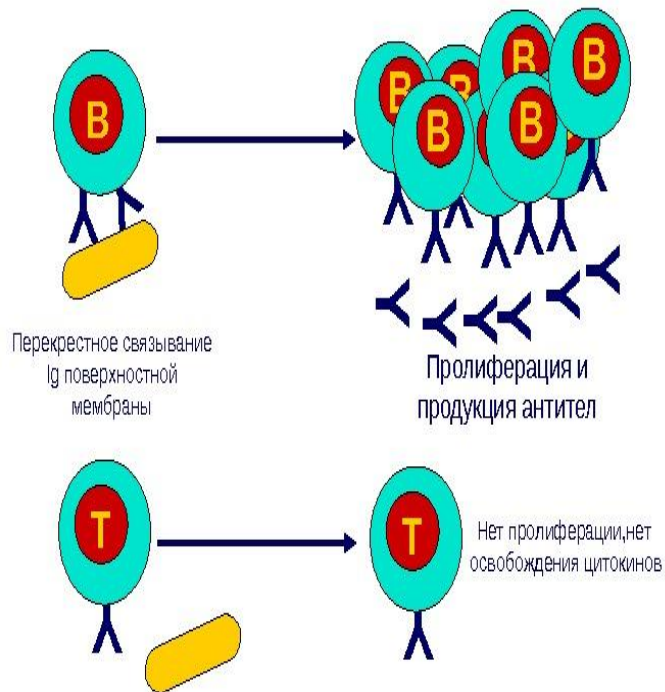
- Вследствие генетического полиморфизма –т.е. генетического разнообразия организмов , чужеродное вещество для одного организма может быть иммуногеном, для другого –это же вещество может быть толерогеном.
- При разных способах попадания в организм одно и тоже вещество может быть как иммуногеном, так и толерогеном (например, при внутримышечном или парентеральном ведении АГ).
- Существует также дозо-зависимость эффектов введения АГ :очень низкие или очень высокие дозы вводимого антигена могут приводить к неотвечаемости организма на этот АГ (т.е. к толерогенности).

Распознавание нативных антигенов лимфоцитами:

Нативный – т.е. природный, не расщепленный антиген, способны самостоятельно распознавать только В лимфоциты с помощью В-клеточных рецепторов - мембранно-связанных молекул иммуноглобулинов.

Т-лимфоциты самостоятельно антигены распознать **не способны** – им нужна помощь антигенпрезентирующих клеток.

Т клетки не распознают нативные антигены



Презентация антигенов –запуск адаптивного иммунного ответа

Антигенпрезентирующие клетки (АПК)

Гетерогенная популяция лейкоцитов с выраженными иммуностимулирующими свойствами, обладающая способностью осуществлять процессинг антигенов и предоставлять их в иммуногенной форме (т.е. упакованными в молекулы главного комплекса гистосовместимости) иммунокомпетентным клеткам.

«Профессиональные» АПК:
дендритные клетки,
макрофаги,
В-лимфоциты.

Процессинг антигенов

- **частичный протеолиз** белковых антигенов (их ферментативное расщепление до 5 - 20 аминокислотных остатков);
- **упаковывание** внутри АПК фрагментов антигена в молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС I или МНС II);
- **экспрессия** образующихся комплексов МНС –пептид АГ на поверхность АПК (т.е. презентация антигена в иммуногенной форме).

АПК - профессиональные и непрофессиональные

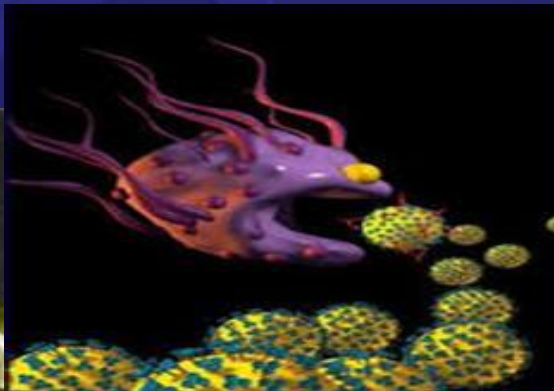
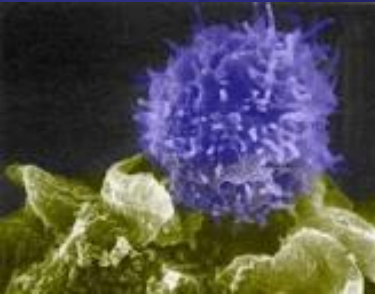
Профессиональные АПК: ДК, моноциты-макрофаги и В лимфоциты

ДК



макрофаг

В-лимфоцит



Непрофессиональные АПК-кератиноциты, тироциты, эндотелиоциты

Наряду с «профессиональными» АПК, некоторые типы соматических клеток (кератиноциты, тироциты, эндотелиоциты) при различных хронических воспалительных процессах в условиях гиперактивации цитокинами также приобретают способность участвовать в презентации антигенов.

Моноциты, макрофаги и дендритные клетки – антигенпрезентирующие клетки

Клетки моноцитарно – макрофагального ряда являются **«стыковочными» элементами врожденного и адаптивного иммунитета**, они осуществляют процессинг антигена и предоставление антигенных пептидов в ассоциации с МНС – молекулами лимфоцитам – эффекторам адаптивного иммунитета.

Дендритные клетки- самые важные АПК, так как они расположены повсеместно; после контакта с антигеном транспортируют его в ближайшие лимфатические узлы ; синтезируют хемокины, привлекающие в ЛУ наивные лимфоциты; способны предоставлять им антигенные пептиды как в молекулах МНС I, так и в молекулах МНС II; синтезируют цитокины, определяющие тип адаптивного иммунного ответа (клеточный или гуморальный) – в зависимости от типа патогена (внутриклеточный или внеклеточный).

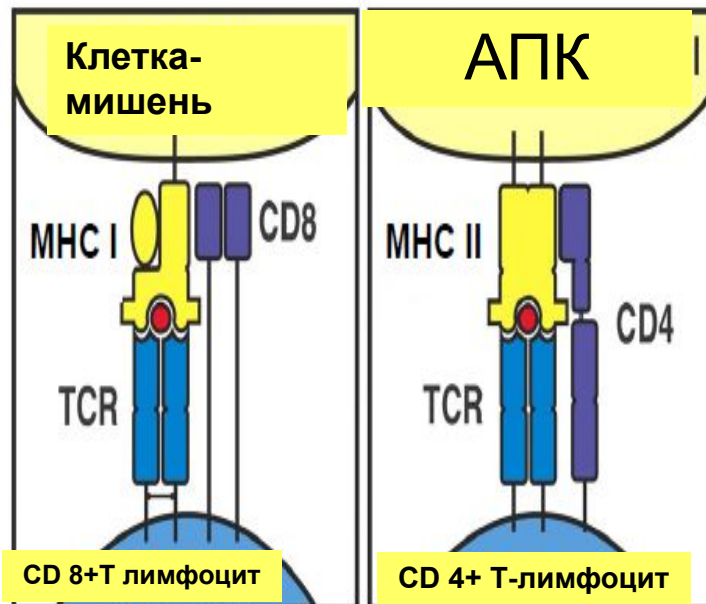
Двойное распознавание или распознавание «чужого» в «своем»

Распознавание фрагмента антигена («чужое»), упакованного в молекулу МНС – т.е. «в свое».

Какие структуры что распознают:

- Уникальные (моноспецифичные) Т-клеточные рецепторы (TCR) распознают «чужое» - фрагменты АГ, встроенные в молекулы МНС на поверхности АПК.
- Корецепторы Т – лимфоцитов распознают «свое» –то есть молекулы МНС:
 - корецепторы **CD 4+** Т-лимфоцитов -хелперов распознают молекулы **МНС II** класса.
 - корецепторы **CD 8+** цитотоксических Т-лимфоцитов распознают молекулы **МНС I** класса.

Ко-рецепторы Т-лимфоцитов, CD4 и CD8, связываются с МНС разных классов



Цитотоксические Т-клетки несут на поверхности ко-рецептор CD8, который обеспечивает узнавание антигенов в комплексе с МНС I на поверхности клеток-мишеней

Т-клетки, экспрессирующие ко-рецептор CD4, узнают антигены в комплексе с МНС II на поверхности антиген-презентирующих клеток

Строение **MHC** - major histocompatibility complex

Большое семейств генов, расположенных на коротком плече 6 хромосомы, играющее важную роль в развитии иммунного ответа.

MHC (синоним - у человека - **HLA - Human Leucocyte Antigen**) является регионом с одной из самых высоких плотностей локализации генов.

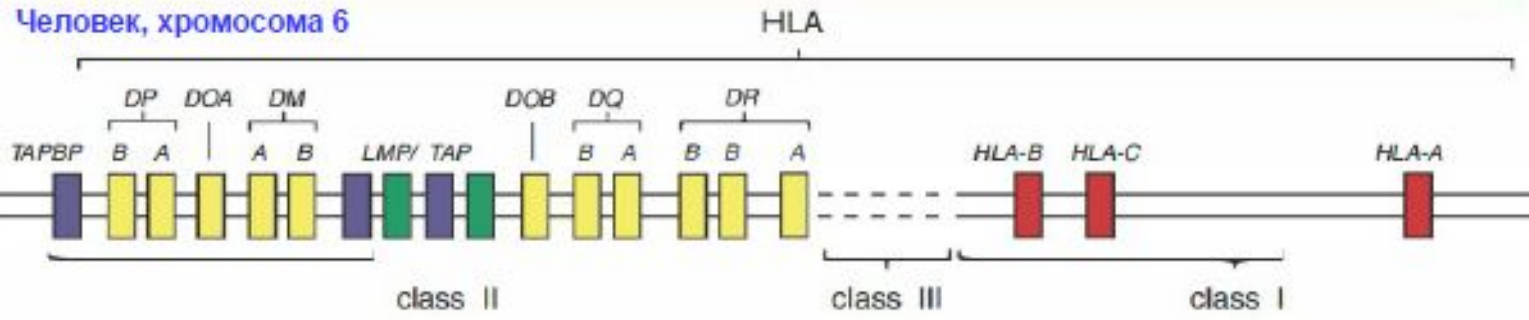
Гены **MHC** кодируют белки, локализующиеся на клеточной мембране.

Молекулы **MHC I** класса экспрессируются на всех ядродержащих клетках (за исключением трофобласта), в них представляются фрагменты внутриклеточных антигенов Т-цитотоксическим **CD 8+** лимфоцитам.

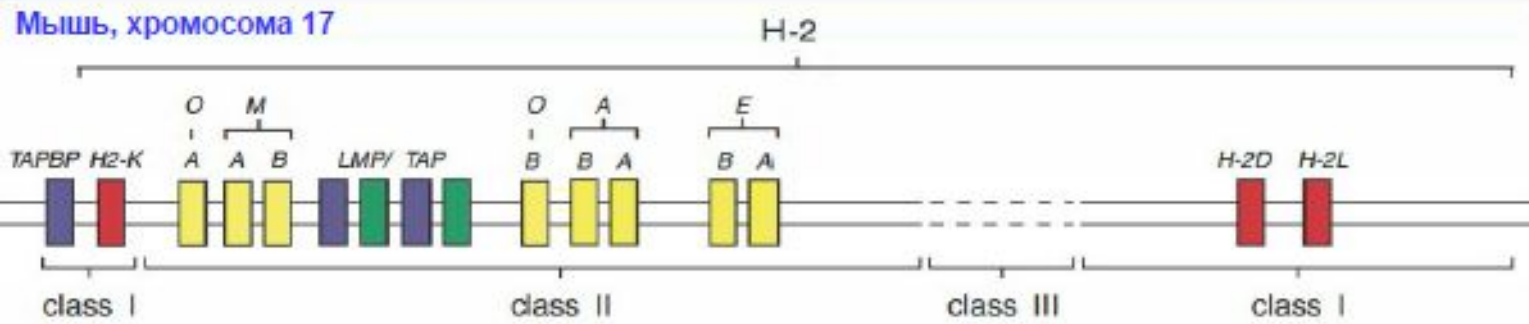
Молекулы **MHC II** класса - только на клетках, участвующих в иммунном ответе, в них представляются фрагменты внеклеточных антигенов Т лимфоцитам - хелперам (**CD4+** лимфоцитам).

Схематическое сравнение локусов МНС человека и мыши

Человек, хромосома 6



Мышь, хромосома 17



Локусы МНС человека и мыши устроены сходным образом. Красным цветом обозначены гены МНС I, желтым - МНС II.

TAP = Transporters associated with antigen processing; TAPBP = tapasin, TAP binding protein.

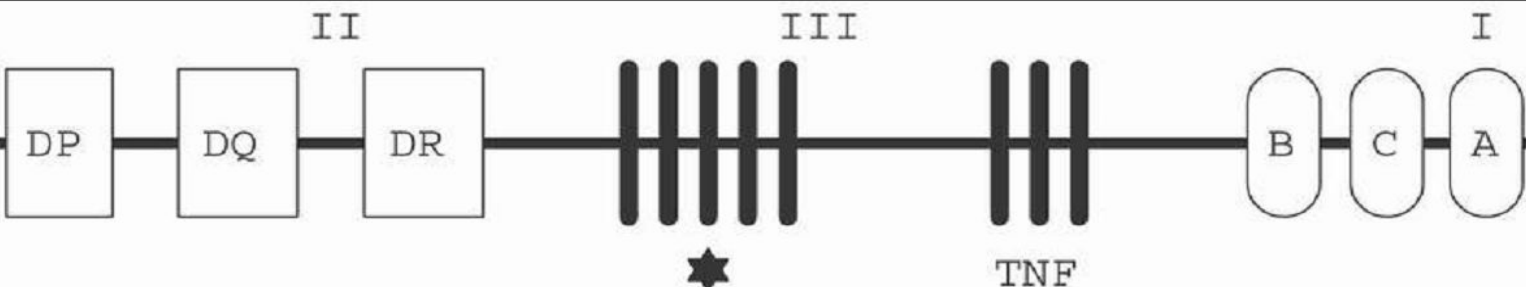
LMP = "low molecular mass polypeptide" - субъединицы протеасомы. В локусе МНС кодируются LMP2 и LMP7, которые индуцируются интерферонами и замещают каталитические субъединицы протеасомы $\beta 1$ и $\beta 2$ (также MECL-1 замещает $\beta 5$), приводя к формированию иммунопротеасомы. Иммунопротеасома предпочитительно расщепляет белки после гидрофобных остатков, приводя к формированию репертуара пептидов, предпочитительно связывающихся с TAP и с МНС I.

Антигены главного комплекса гистосовместимости 1 и 2 класса –поверхностные молекулы, которые кодируются генами главного комплекса гистосовместимости, расположенными на коротком плече 6 хромосомы

МНС I и II класса = HLA I и II класса

- Молекулы МНС кодируются генами, расположенными на 6 хромосоме.
- **МНС I** состоит из двух полипептидных цепей: α –цепи, кодируемой генами комплекса МНС и нековалентно связанной цепи β_2 микроглобулина, кодируемой генами, расположенными на 15 хромосоме.
- **МНС II** –нековалентно связанный комплекс из двух цепей: α и β , имеющих трансмембранный домен.

Главный комплекс гистосовместимости (МНС) - совокупность генов на коротком плече 6 хромосомы. Гены, кодирующие молекулы МНС I класса – локусы А, В, С; гены, кодирующие молекулы МНС II класса – локусы DP, DQ, DR.



Молекулы главного комплекса гистосовместимости 1 и 2 класса, участвующие в процессе презентации антигена

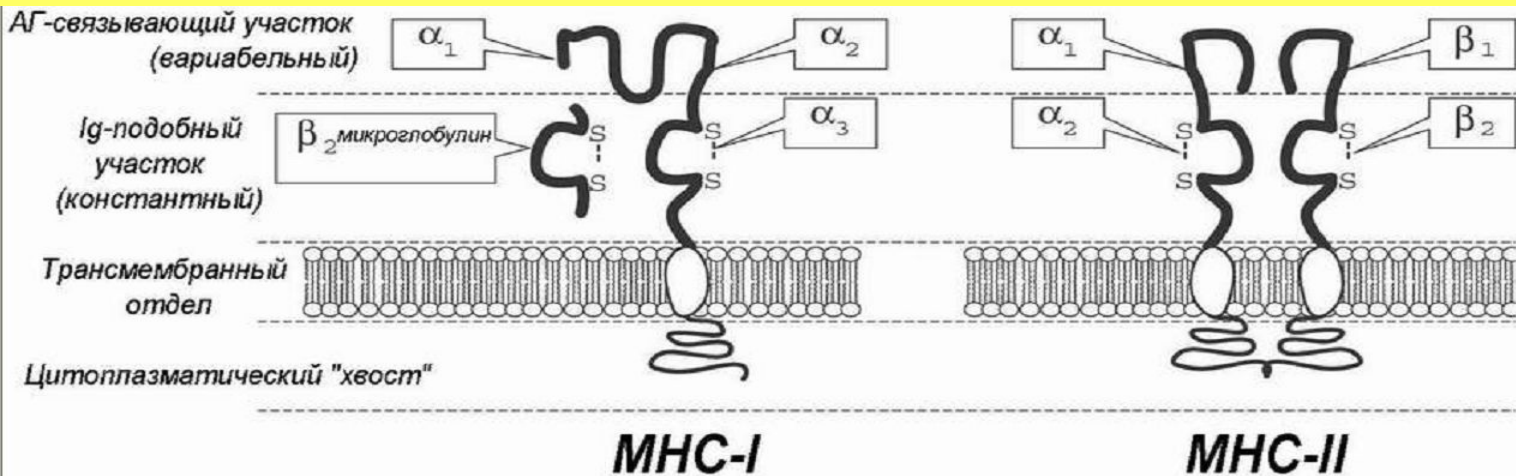
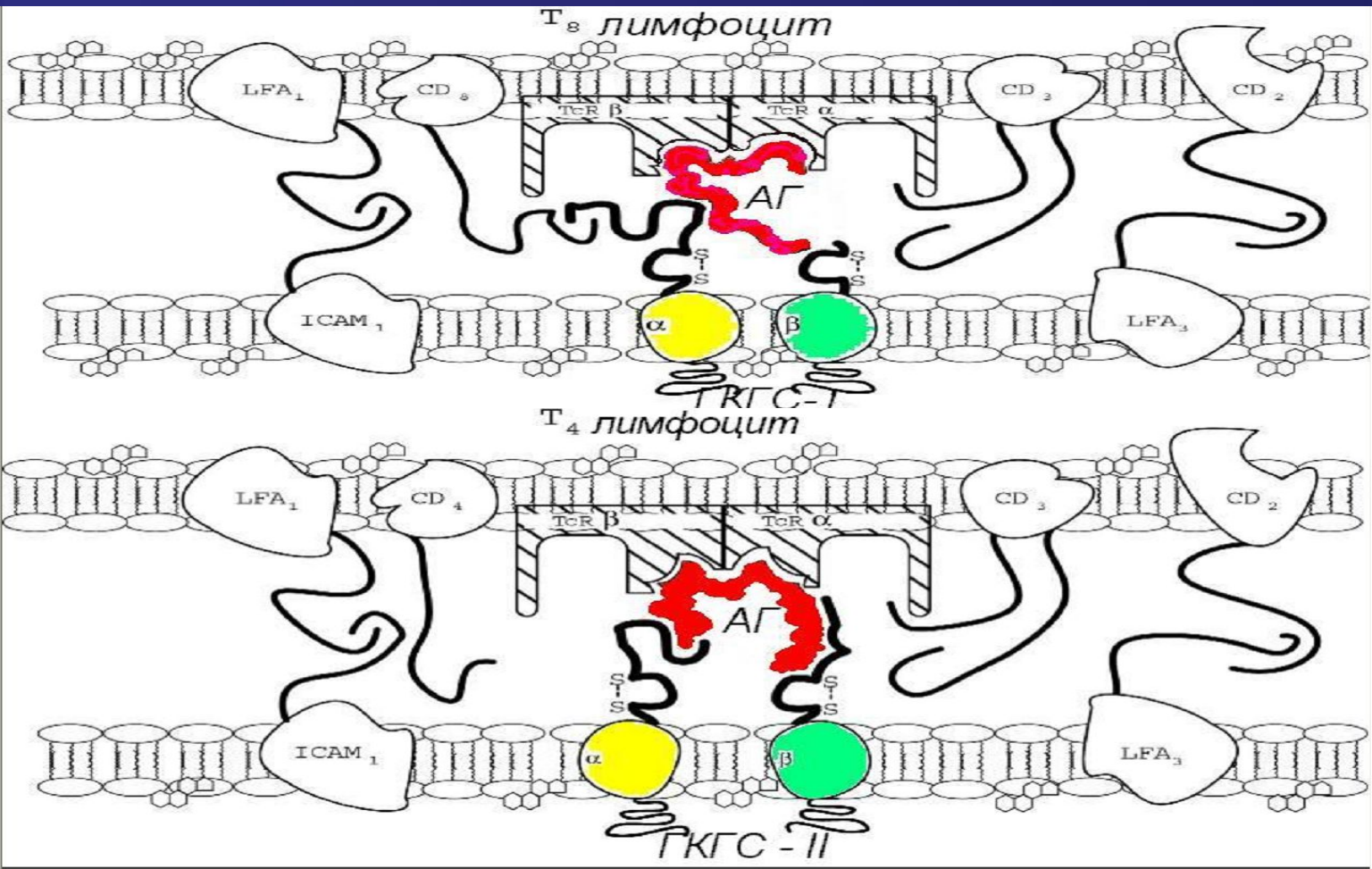
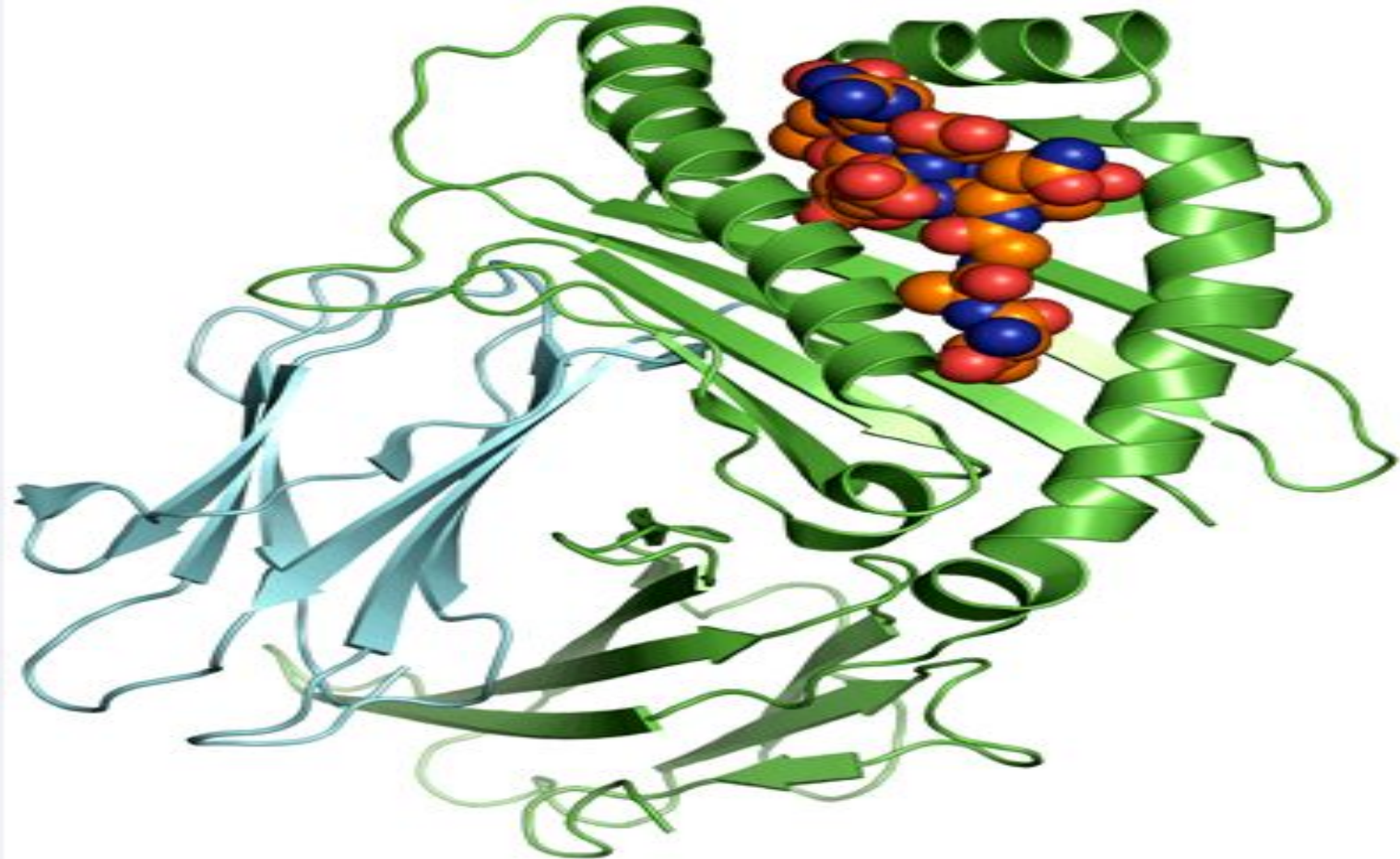


Схема презентации антигена : красным цветом выделен фрагмент антигенного пептида, упакованного в «карманы» молекул МНС I или МНС II класса



Фрагмент антигенного пептида в «щели» или «кармане»
молекулы МНС I



Профессиональные антигенпрезентирующие клетки(АПК)

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

Способы эндоцитоза внеклеточных антигенов

Макрофаги - фагоцитоз («фаго» – «есть»)	Дендритные клетки - пиноцитоз («пино» – «пить»)	В-лимфоциты - рецепторно- опосредованный эндоцитоз
<p>Макрофаги поглощают крупные частицы (<u>более 0.5 мкм</u>):</p> <ul style="list-style-type: none">• бактерии,• клетки,• фрагменты поврежденных тканей.	<p>Дендритные клетки захватывают небольшие (<u>менее 0.2 мкм</u>) пузырьки с <u>внеклеточной жидкостью</u> и микрочастицами.</p>	<p>В-лимфоциты своими антигенсвязывающими участками поверхностных иммуноглобулиновых рецепторов способны захватывать очень мелкие антигенные детерминанты</p>

Способы захвата внеклеточных антигенов :

макрофаги - фагоцитоз (крупные корпускулярные АГ) , дендритные клетки - микропиноцитоз (растворимы АГ), В-лимфоциты - рецепторно-опосредованный эндоцитоз (мелкие части АГ)

Фагоцитоз

Микропиноцитоз

Рецептор-опосредованный эндоцитоз

MedUniver.com

solid particle

Все по медицине...

мембрана

membrane

псевдоподии

фагосома

везикулы

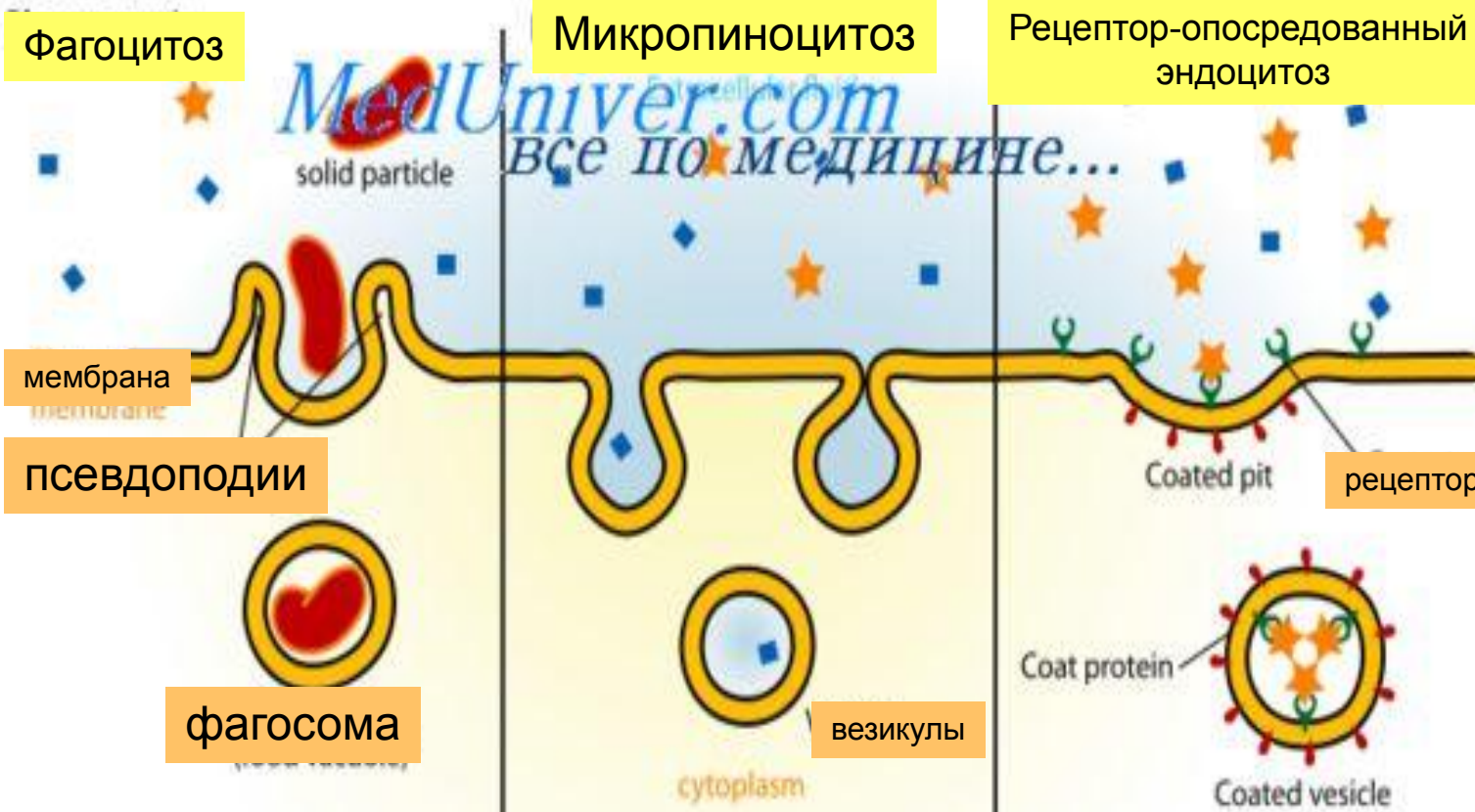
Coated pit

рецептор

Coat protein

Coated vesicle

cytoplasm



Типы патогенов и типы ответов

Проникшие в организм патогены, либо образующиеся в организме de novo носители генетически чужеродной информации должны быть элиминированы иммунной системой.

Тип иммунного ответа зависит от вида паразитирования патогена:

внеклеточные патогены
(большинство бактерий),
либо

внутриклеточные патогены
(вирусы, внутриклеточные бактерии).

- **На внеклеточные патогены развивается гуморальный иммунный ответ.**

(тип презентации антигена:
в карманах молекул МНС II
класса CD 4+ Т
лимфоцитам - хелперам)

- **На внутриклеточные патогены развивается клеточный иммунный ответ**

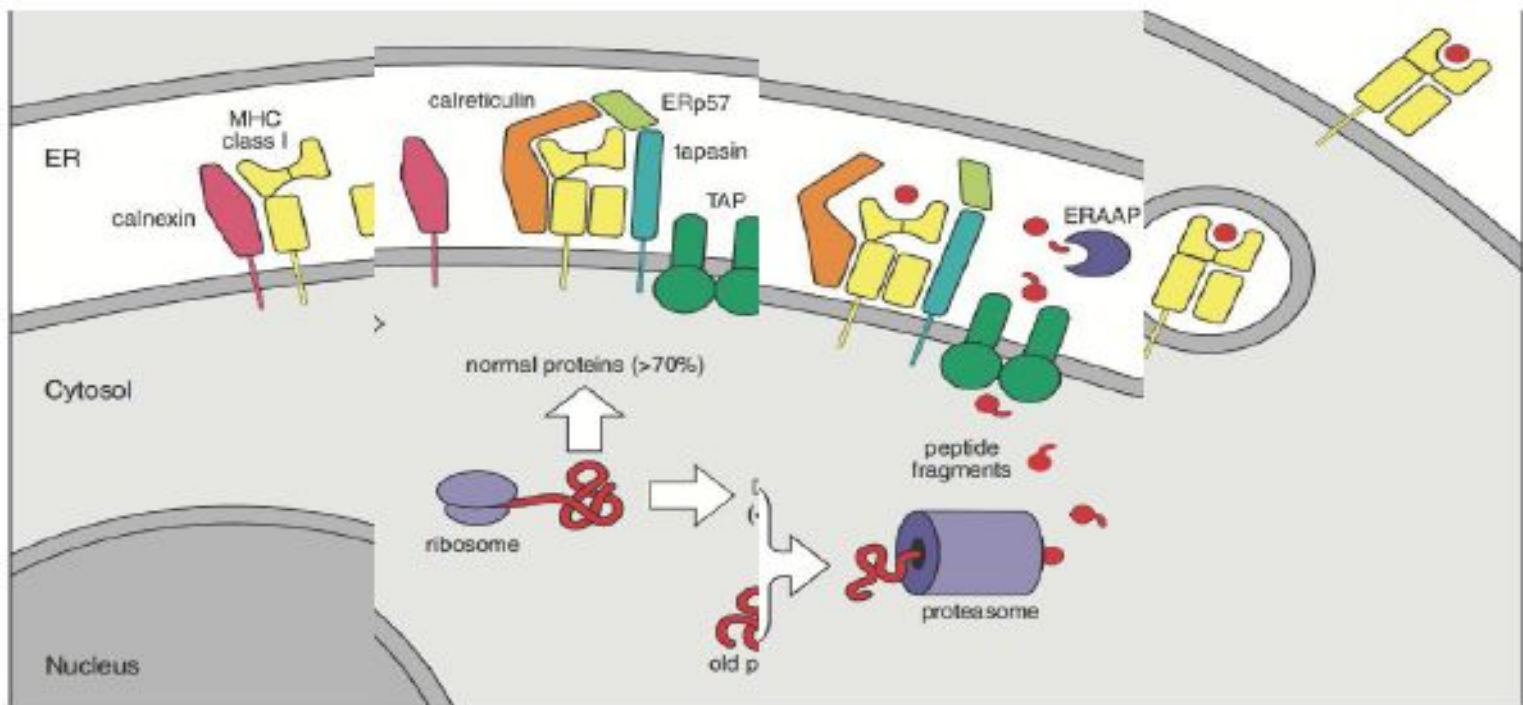
(тип презентации антигена:
в карманах молекул МНС I –
класса CD 8+ Т
цитотоксическим
лимфоцитам)

МНС I - презентация антигенов внутриклеточных патогенов

Антигенные пептиды внутриклеточных патогенов (вирусов, внутриклеточных бактерий) образуются в цитозоле клетки.

Основную протеолитическую активность цитозоля обеспечивают протеозомы, содержащие комплекс ферментов - эндопептидаз, расщепляющих белки до пептидов от 5 до 15 аминокислот.

МНСI презентация



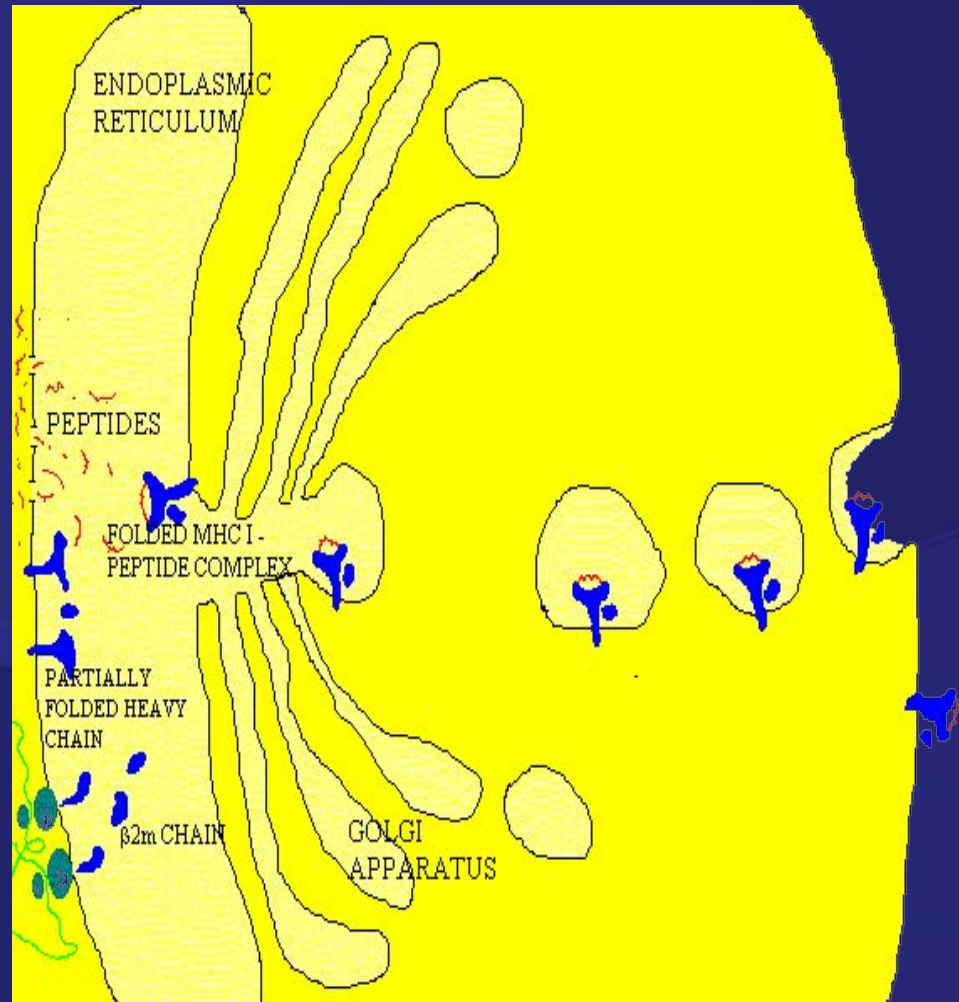
Сборка молекулы МНСI из α -цепи и β 2-микроглобулина осуществляется в эндоплазматической сети с участием специализированных шаперонов.

Предсобранный молекула МНСI связывается с белками TAP (transporters associated with antigen processing). Цитоплазматические белки и продукты неудачной трансляции (defective ribosomal products, DRiPs) направляются для деградации в протеасому.

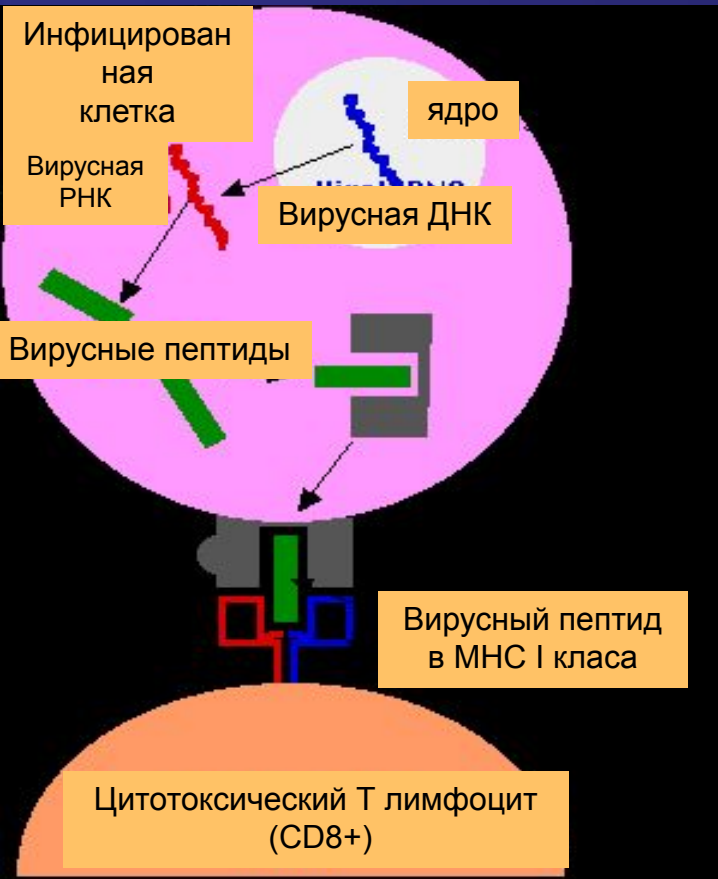
Пептиды транспортируются в ЭПС при помощи белков-транспортеров TAP.

Пептиды связываются с МНСI и представляются на внешней мембране путем экзоцитоза.

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



Презентация эндогенных (вирусных) антигенов



На ранних стадиях вирусной инфекции инфицированная клетка «выносит» на свою поверхностную мембрану фрагменты вирусных (чужеродных, антигенных) пептидов, упакованные в молекулы HLA I класса.

CD8+ Т-лимфоциты (цитотоксические) с комплементарными к вирусным антигенам Т клеточными рецепторами, распознают комплекс HLA I –антигенный пептид, связываются с поверхностью инфицированной клетки.

После этого CD8+ клетки с помощью перфоринов и гранзимов убивают пораженную вирусами клетку - мишень еще до того, как из нее выйдут свободные вирусы в окружающие клетки.

Т-киллер убивает клетку, на поверхности которой презентируется ассоциированный с МНС-I антиген, к которому комплементарен Т-клеточный рецептор киллера



МНС II – презентация экзогенных антигенов (внеклеточных патогенов)

После эндоцитоза антигенов, эндосомы с содержащимися в них антигенами, сливаются с лизосомами.

В лизосомах антигены разрушаются до фрагментов (коротких пептидов).

Антигенные пептиды упаковываются в молекулы I класса и выносятся на поверхностную мембрану АПК.

Пептиды АГ в ассоциации с молекулами

II класса распознаются CD4+ Т-лимфоцитами - хелперами, запускается гуморальный иммунный ответ.

АНТИГЕН-ПРЕЗЕНТИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ

Распознавание антигена

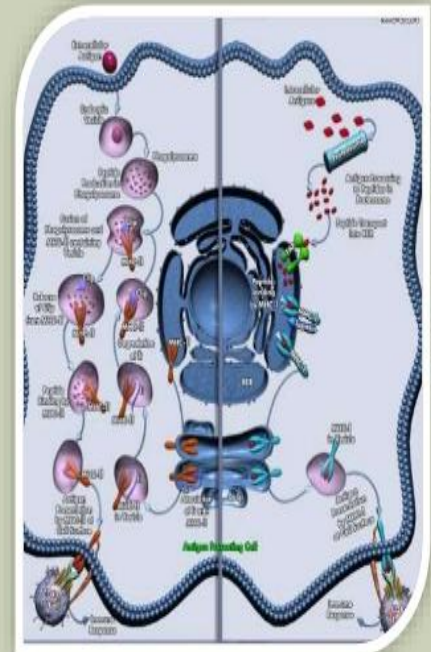
Захват антигена

Процессинг антигена

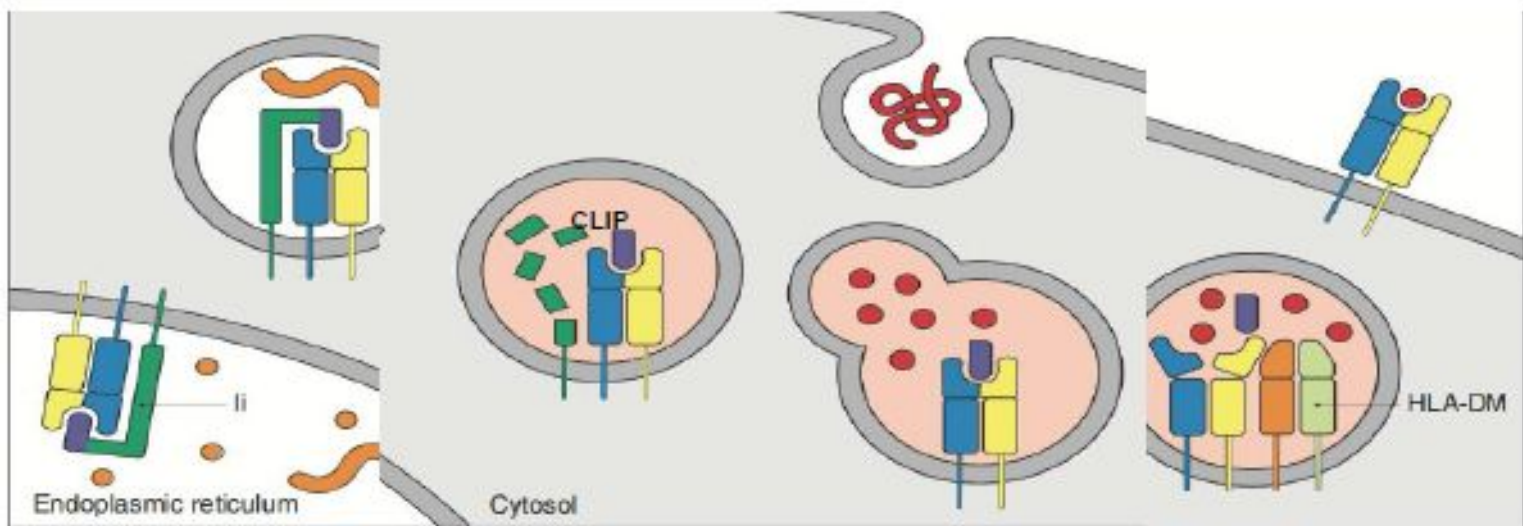
Выделение эпитопа антигена

Презентация антигена лимфоцитам

Стимуляция лимфоцитов цитокинами



МНСII презентация



Инвариантная цепь (Ii) образует тример с α и β цепями МНСII, блокируя связывание эндогенных пептидов.

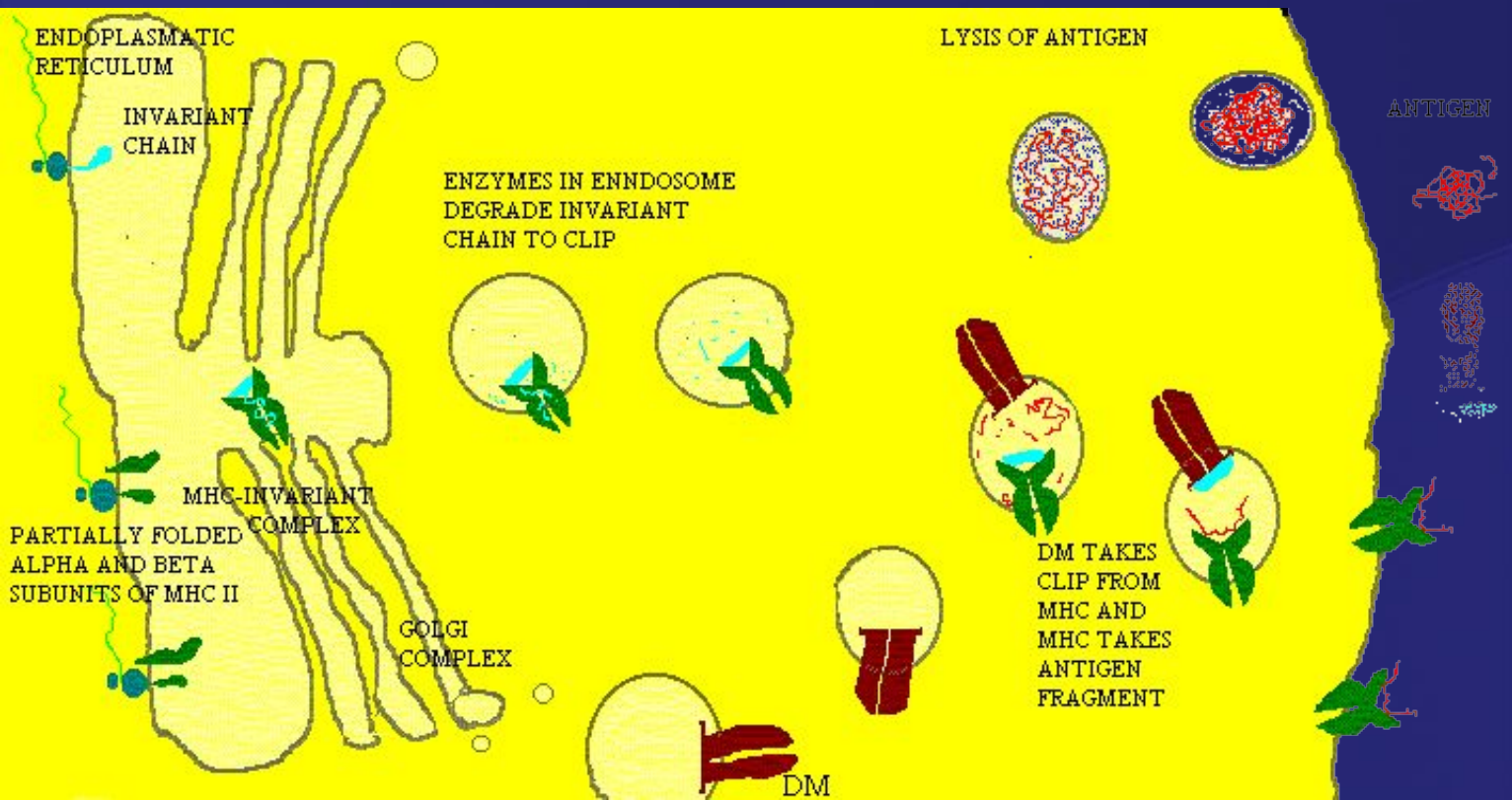
В кислой эндосоме инвариантная цепь расщепляется, оставляя в комплексе с МНСII короткий пептид CLIP (class 1-associated invariant chain peptide).

Антигены, попавшие в эндосому снаружи, деградируют до пептидов.

Молекула HLA-DM связывается с МНСII, изменяя ее конформацию и освобождая от CLIP.

Экзогенные пептиды связываются с МНСII и отправляются на поверхность путем экзоцитоза.

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.

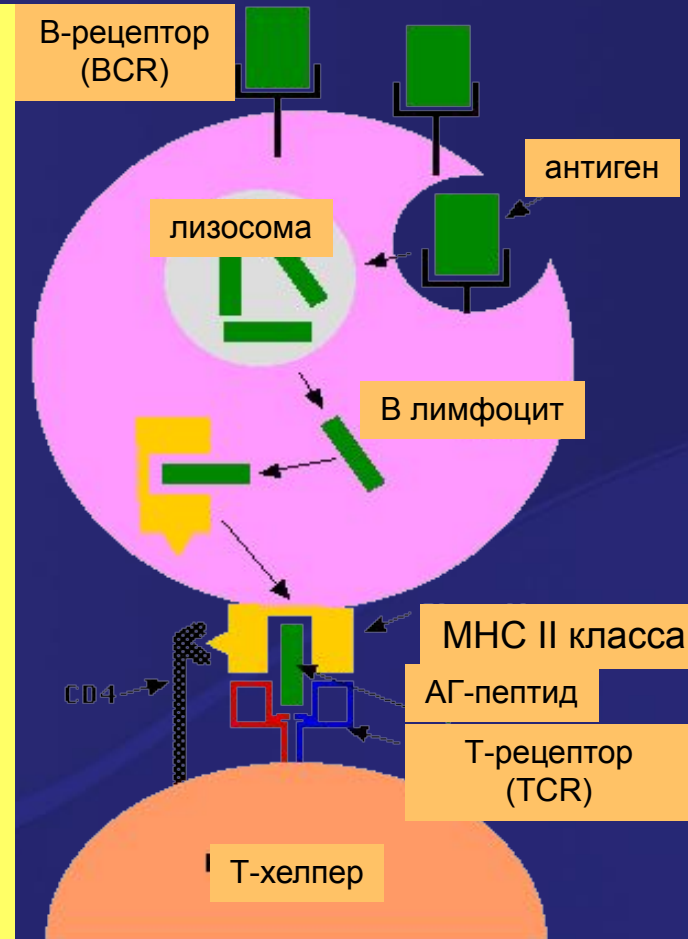


В - лимфоциты – профессиональные АПК

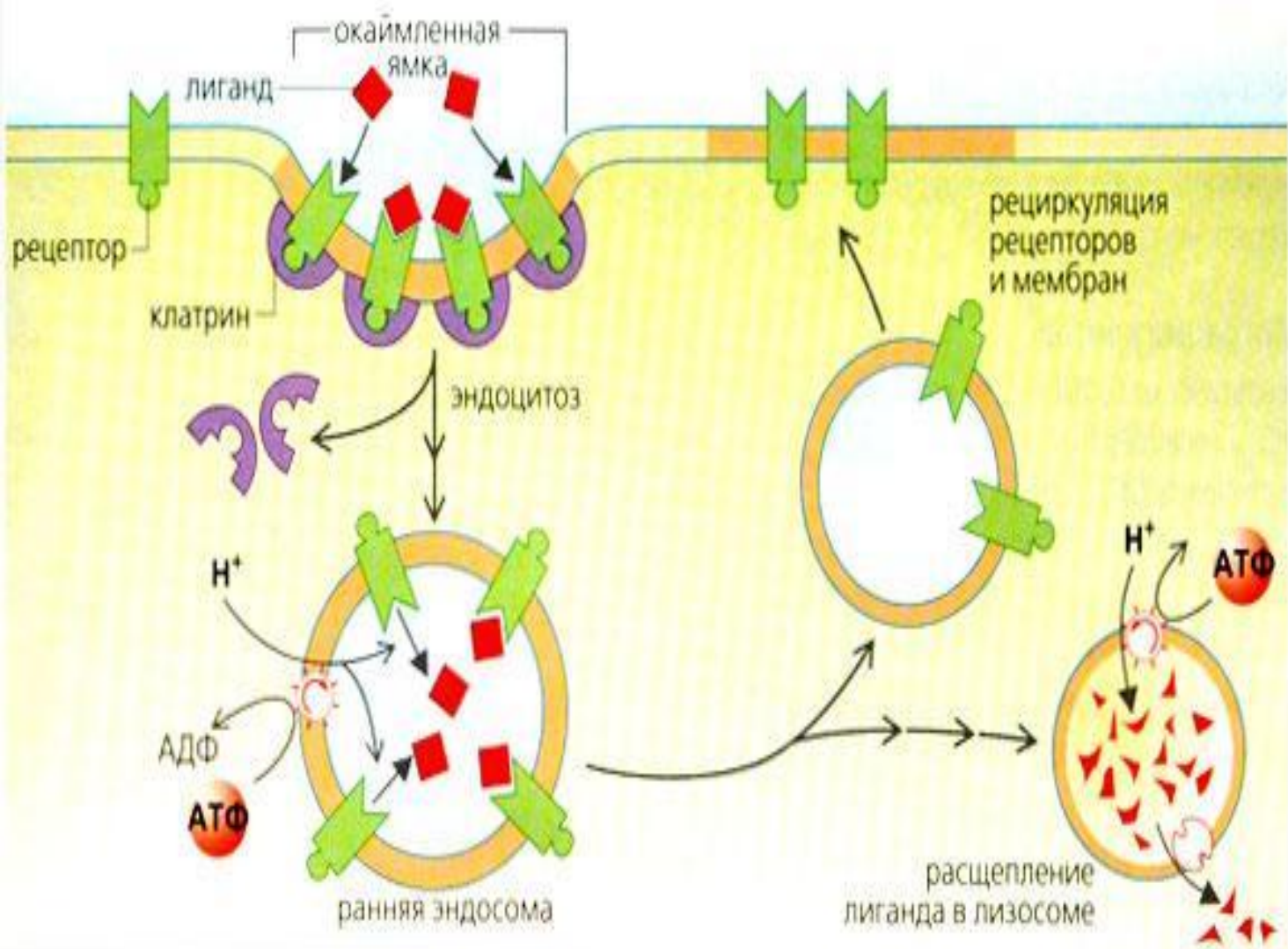
В-лимфоциты поглощают растворимые антигены (например, дифтерийный токсин) путем В – клеточно- рецепторно - опосредованного эндоцитоза.

В клеточный рецептор (BCR), комплементарный для антигена, является молекулой иммуноглобулина , связанной с плазматической мембраной В-лимфоцита.

Аффинитет связи BCR – антиген столь высок, что В лимфоцит может связывать антигены, присутствующие в жидкостях тела, в концентрациях в 1000 раз более низких, по сравнению с необходимыми концентрациями антигена для макрофагов.



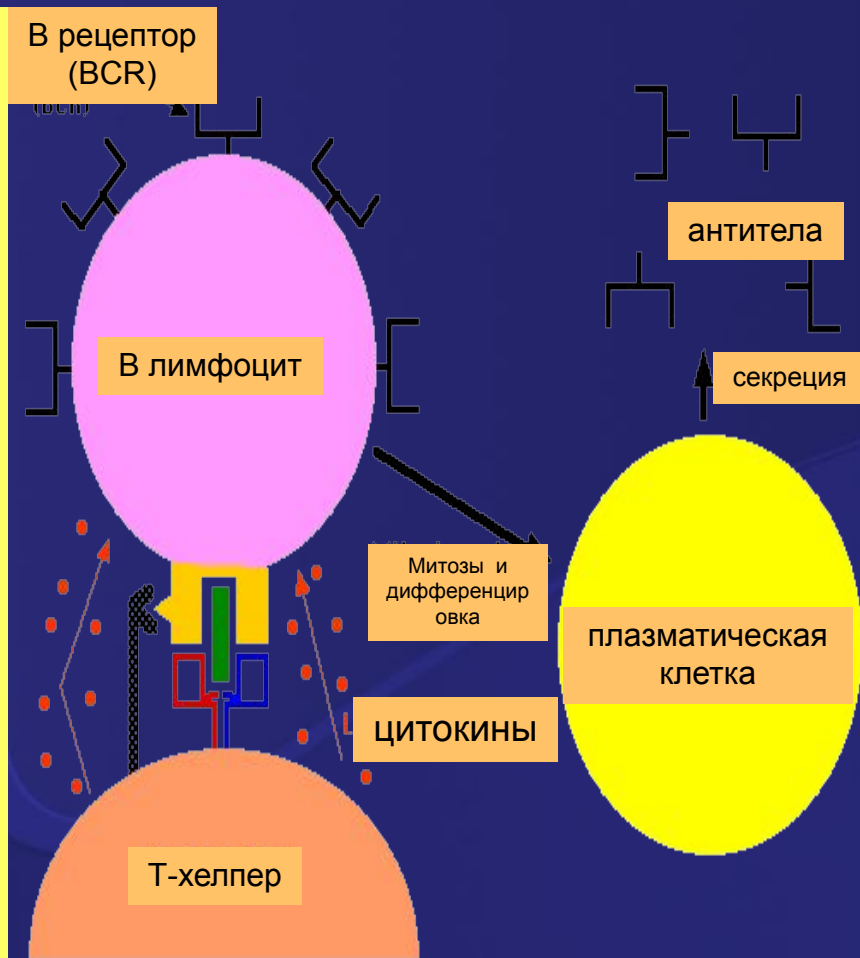
В. Рецептор-опосредованный эндоцитоз



В - лимфоциты – профессиональные АПК и эффекторы гуморального ответа

После процессинга антигена, В-лимфоциты представляют антиген в лимфатических узлах фолликулярным Т-лимфоцитам-хелперам в молекулах МНС II.

Фолликулярные Т хелперы, ведущие «оседлый образ жизни» в лимфатических узлах – распознают антиген и после всех этапов костимуляционных взаимоотношений, синтезируют цитокины, активирующие В лимфоциты к пролиферации, дифференцировке в плазматические клетки с последующим синтезом антител (иммуноглобулинов).



Сравнение 2-х типов презентации АГ

Экзогенные антигены	Эндогенные антигены
Внеклеточные бактерии, паразиты, токсины	Внутриклеточные бактерии, вирусы, опухоли
Хемотаксис, эндоцитоз антигенов АПК	Внутриклеточное размножение, прогрессия опухоли
Разрушение АГ в эндоцитарном пространстве АПК	Антиген разрушается в цитозоле (в протеосомах)
Пептиды АГ упаковываются в молекулы МНС II класса	Пептиды АГ упаковываются в молекулы МНС I класса
Активация CD 4+ лимфоцитов	Активация CD 8+ лимфоцитов

Тип презентации внеклеточных и внутриклеточных антигенов в дальнейшем определит тип адаптивного иммунного ответа –клеточного или гуморального

Экспрессия МНС I : CD 8+ Т лимфоциты или NK

Поскольку все ядерные клетки организма могут поражаться вирусами или подвергаться малигнизации, и все они экспрессируют молекулы МНС I, то все пораженные клетки организма могут стать мишенями для CD 8+ цитотоксических лимфоцитов.

Исключение составят пораженные клетки, не экспрессирующие молекулы МНС I.

Такие клетки станут мишенями для натуральных киллеров.

Аутофагия –кросс-презентация

При разрушении тканей в результате внутриклеточного паразитирования патогенов или при опухолевом росте в результате аутофагии разрушенных клеток, АГ внутриклеточно-паразитирующих патогенов могут вновь захватываться АПК, процессироваться и предоставляться уже в молекулах МНС II класса CD 4+ т-лимфоцитам-хелперам.

Полиморфизм генов МНС в популяции необходим для выживания вида:

Полиморфизм генов, кодирующих молекулы, участвующие в презентации антигенов, очень важен для выживания вида. Появление новых форм антигенов (вновь возникающие инфекции) должны также представляться в молекулах МНС.

Каждый конкретный организм, встретившийся с такими «эволюционно возникшими новыми» антигенами либо сможет, либо не сможет развить адекватный иммунный ответ на конкретный антиген.

Поэтому чем больше вариантов МНС (их полиморфизм) в популяции, тем больше вероятность представления ими антигенов и запуск адекватного иммунного ответа на новые антигены, тем больше вероятность выживаемости вида в целом.

Генетический полиморфизм МНС (HLA)

HLA I класса

Наиболее полиморфными участками аллелей HLA I класса являются:

- 2-й
- 3-й экзоны

Для HLA-B важным является аллельное разнообразие 1-го экзона .

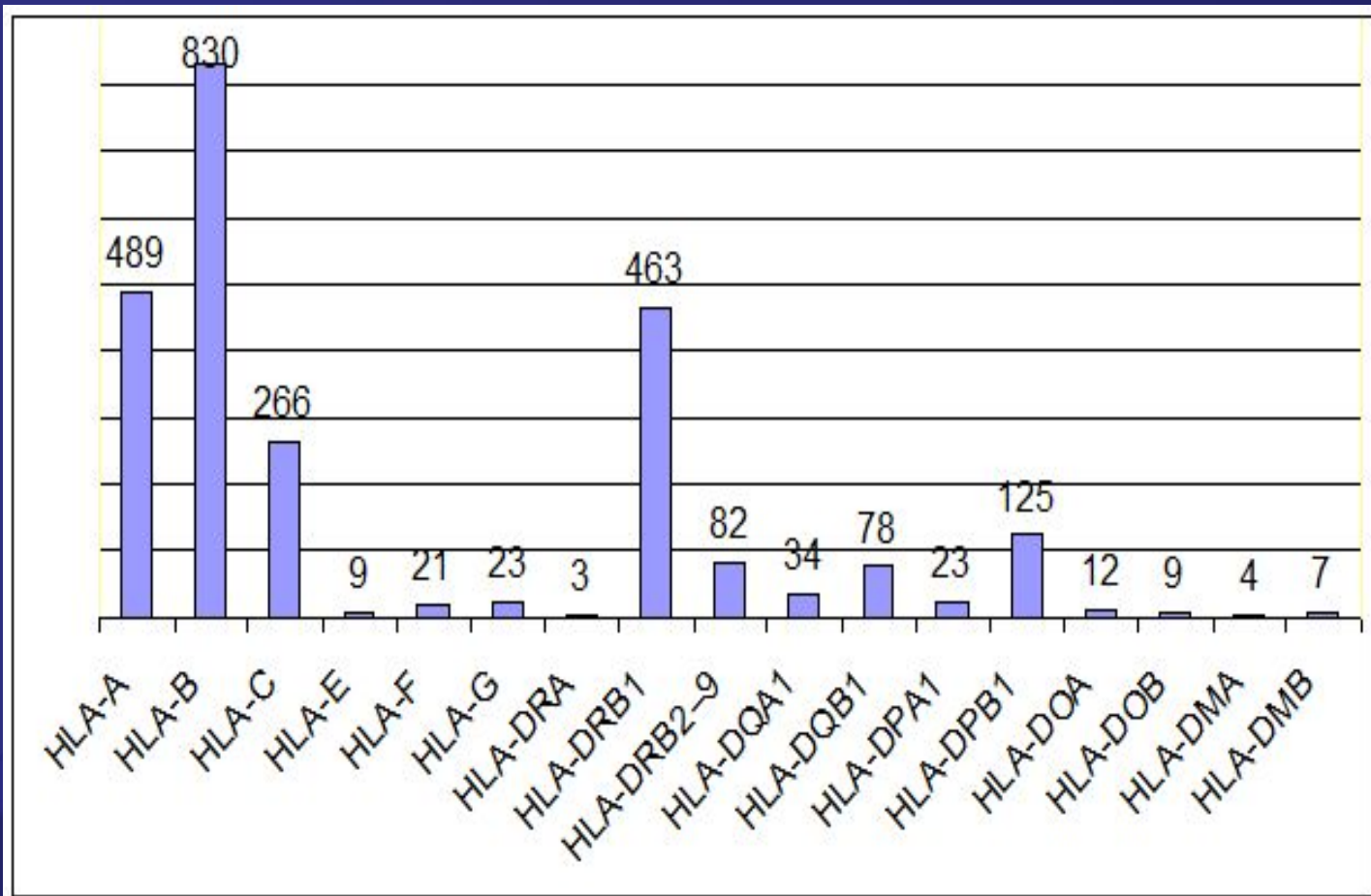
Остальные экзоны и интроны сравнительно менее полиморфны.

HLA II класса

Наиболее полиморфен 2-й экзон,
хотя некоторый полиморфизм обнаружен также в других экзонах :

- В локусе DQA1;
 - а также
- и интронах.

Диаграмма генетического полиморфизма главного комплекса гистосовместимости



Полиморфизм генов МНС в популяции связан с генетической предрасположенностью к различным заболеваниям

Полиморфизм генов, кодирующих молекулы, участвующие в презентации антигенов, связан с предрасположенностью к различным заболеваниям. Существуют корреляционные связи между определенными генетическими вариантами HLA 1 либо 2 класса и распространенностью тех или иных болезней.

Наследственная предрасположенность к патологии и гаплотипы HLA –это: показатель относительного риска развития того или иного заболевания, который определяется по отношению частоты развития болезни при наличии данного аллеля или его отсутствия.

Связь между предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям
и определенным гаплотипом HLA

Заболевание	Гаплотип HLA	Риск развития в %
Инсулинзависимый сахарный диабет	DR 3/4	33.0
Рассеянный склероз	DR 2, DQ 6	12.0
Язвенный колит и болезнь Крона	DR 2	10-30
Целиакия	DR 3	21.0

Связь между предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям и определенным гаплотипом HLA

Заболевание	Гаплотип HLA	Риск развития в %
Анкилозирующий спондилит	B 27	90.0
Болезнь Рейтера	B 27	37.0
Амилоидоз при ревматоидном артрите	B 27	8.2

Вопросы к занятию № 2

1. Дайте определение понятию «антиген».
2. Какие виды антигенов вам известны?
3. Перечислите основные свойства антигенов.
4. Опишите строение главного комплекса гистосовместимости
5. Дайте характеристику молекулам МНС I и II класса. На каких клетках экспрессируются данные молекулы. Каково их строение.
6. Назовите профессиональные антигенпрезентирующие клетки
7. Что такое «процессинг антигена и предоставление его в иммуногенной форме»?
8. Каковы особенности предоставления внеклеточных антигенов?
9. Каковы особенности предоставления внутриклеточных антигенов?
10. Приведите примеры наследственной предрасположенности к различным заболеваниям при определенных гаплотипах молекул МНС I и II класса.

Тестовые задания к занятию №2

1. Антигены – это:

- Компоненты патогенов
- Бактериальные токсины
- Вещества и объекты, имеющие признаки генетической чужеродности
- Болезнетворные факторы
- Вещества и объекты, поступающие в организм извне

2. Наибольшей чужеродностью обладают:

- Аллоантигены
- Изоантигены
- Ксеноантигены
- Толерогены
- Изоантигены

Тестовые задания к занятию №2

3. Определяет силу иммунного ответа свойство антигена:

- Чужеродность
- Специфичность
- Реактивность
- Антигенность
- Иммуногенность

4. Гаптен приобретает свойства антигена при связывании с:

- Антигеном
- Другим гаптеном
- Т-клеточным рецептором
- С высокомолекулярной молекулой носителя
- В-клеточным рецептором

Тестовые задания к занятию №2

5. Эпитоп-это:

- Наибольшая часть антигена, способная вызвать иммунный ответ
- Средняя часть антигена, способная вызвать иммунный ответ
- Наименьшая часть антигена, способная вызвать иммунный ответ
- Гаптен, не связанный с белком-носителем
- Часть рецептора Т и В лимфоцитов

6. Специфичность антигена определяет:

- Антигенная детерминанта (эпитоп)
- Степень гликозилирования
- Фиксация на поверхности клетки
- Молекулярная масса
- Видовая принадлежность

Тестовые задания к занятию № 2

7. Определяет способность формировать иммунную память свойство антигена:

- Чужеродность
- Специфичность
- Реактивность
- Антигенность
- Иммуногенность

8. Где расположены гены МНС:

- На 6 паре хромосом (длинное плечо)
- На 6 паре хромосом (короткое плечо)
- На 10 паре хромосом
- На 5 паре хромосом
- На 14 паре хромосом

Тестовые задания к занятию № 2

9. Молекула МНС I класса состоит из:

- Одной полипептидной α – цепи
- Одной полипептидной β – цепи
- Одной тяжелой α -цепи , связанной с β 2-микрोगлобулином
- Трех полипептидных цепей
- Четырех полипептидных цепей

10. Молекула МНС II класса состоит из:

- Двух тяжелых и двух легких цепей
- Трех полипептидных цепей
- α ; β ; γ цепей
- α – и β цепей
- Одной полисахаридной цепи