

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Πρόσληψη του αντιγόνου και παρουσίασή του στα λεμφοκύτταρα:

Τι βλέπουν τα λεμφοκύτταρα

- **Αντιγόνα που αναγνωρίζονται από T λεμφοκύτταρα**
- **Πρόσληψη πρωτεϊνικών αντιγόνων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα**
- **Δομή και λειτουργία των μορίων MHC**
- **Επεξεργασία των πρωτεϊνικών αντιγόνων**
 - Επεξεργασία αντιγόνων που έχουν ενδοκυτταρωθεί για παρουσίαση από μόρια MHC τάξης II
 - Επεξεργασία αντιγόνων του κυτοσολίου για παρουσίαση από μόρια MHC τάξης I
 - Η φυσιολογική σημασία της παρουσίασης αντιγόνου συνδεδεμένου με μόρια MHC
- **Λειτουργίες των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, εκτός από την παρουσίαση των αντιγόνων**
- **Αντιγόνα που αναγνωρίζονται από B λεμφοκύτταρα**
- **Περίληψη**

Οι επίκτητες ανοσοαπαντήσεις ξεκινούν με την αναγνώριση του αντιγόνου από τους αντιγονικούς υποδοχείς των λεμφοκυττάρων. Τα B και τα T λεμφοκύτταρα διαφέρουν ως προς τους τύπους των αντιγόνων που αναγνωρίζουν. Οι αντιγονικοί υποδοχείς των B λεμφοκυττάρων, δηλαδή τα αντισώματα που είναι συνδεδεμένα στην κυτταρική μεμβράνη, μπορούν να αναγνωρίσουν μια μεγάλη ποικιλία μακρομορίων (πρωτεΐνες, πολυσακχαρίτες, λιπίδια και νουκλεϊνικά οξέα) αλλά και μικρομοριακές χημικές ουσίες, είτε σε διαλυτή μορφή, είτε σε μορφή συνδεδεμένη στην κυτταρική επιφάνεια. Επομένως, οι χημικές ανοσοαπαντήσεις μέσω των B κυττάρων εγείρονται κατά διαφόρων τύπων αντιγόνων μικροοργανισμών, είτε από το κυτταρικό τοίχωμα είτε και διαλυτών. Από την άλλη πλευρά, τα περισσότερα T λεμφοκύτταρα μπορούν να αναγνωρίσουν μόνο πεπτιδικά τμήματα πρωτεϊνικών αντιγόνων και μόνο όταν τα πεπτιδικά αυτά παρουσιάζονται από εξειδικευμένα μόρια παρουσίασης, που βρίσκονται στα κύτταρα του ξενιστή. Επομένως, οι ανοσοαπαντήσεις μέσω των T κυττάρων μπορούν να δημιουργηθούν μόνο κατά πρωτεϊνικών αντιγόνων των μικροβίων τα οποία συνδέονται με τα κύτταρα του ξενιστή. Το κεφάλαιο αυτό εστιάζεται στη φύση των αντιγόνων που αναγνωρίζονται από τα λεμφοκύτταρα. Το Κεφάλαιο 4 περιγράφει τους υποδοχείς που χρησιμοποιούν τα λεμφοκύτταρα για να ανιχνεύσουν τα αντιγόνα αυτά.

Η επαγωγή των ανοσοαπαντήσεων από τα αντιγόνα είναι μια σημαντική διαδικασία, η οποία πρέπει να υπερβεί πολλά εμπόδια, φαινομενικά αζεπέραστα. Το πρώτο εμπόδιο από αυτά είναι ότι, λιγότερο από 1 ανά 10^5 παρθένα λεμφοκύτταρα στο αίμα είναι ειδικό για κάθε ένα αντιγόνο. Το μικρό αυτό κλάσμα των λεμφοκυττάρων του οργανισμού πρέπει να εντοπίσει το αντιγόνο, από όποιο σημείο κι αν εισήλθε, και να αντιδράσει γρήγορα σε αυτό. Δεύτερο, για να καταπολεμηθούν τα διάφορα είδη μικροβίων χρειάζονται διαφορετικοί τύποι επίκτητων ανοσοαπαντήσεων. Πράγματι, το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να αντιδράσει με διαφορετικούς τρόπους ακόμα και για τις διαφορετικές φάσεις της ζωής ενός μικροοργανισμού. Για παράδειγμα, αν ένας μικροοργανισμός, όπως ένας ιός, εισέλθει στην κυκλοφορία και βρίσκεται ελεύθερος στο αίμα, το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να παράγει αντισώματα που θα προσδεθούν στο μικροοργανισμό, θα τον εμποδίσουν να μολύνει τα κύτταρα του ξενιστή και θα βοηθήσουν στην εξάλειψή του. Από τη στιγμή όμως που ο μικροοργανισμός έχει μολύνει τα κύτταρα του ξενιστή, τα αντισώματα δεν είναι πλέον αποτελεσματικά, και μπορεί να είναι απαραίτητη η ενεργοποίηση των κυτταρολυτικών T λεμφοκυττάρων (CTLs) ώστε να φονευθούν τα μολυσμένα κύτταρα και να εξαλειφθεί η πηγή της λοίμωξης. Έτσι, αντιμετωπίζουμε δύο σημαντικά ερωτήματα:

- Πως τα σπάνια λεμφοκύτταρα που είναι ειδικά για κάθε ένα αντιγόνο του μικροοργανισμού, βρίσκουν το μικροοργανισμό αυτό, ειδικά αν λάβουμε υπ' όψη ότι οι μικροοργανισμοί μπορούν να εισέλθουν πρακτικά από οποιοδήποτε σημείο του σώματος;

- Πως το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει δραστικά κύτταρα και μόρια ικανά να καταπολεμήσουν με τον καλύτερο τρόπο ένα συγκεκριμένο τύπο λοίμωξης, όπως τα αντισώματα κατά των εξωκυττάρων μικροοργανισμών και τα CTLs που φονεύουν κύτταρα μολυσμένα με μικροοργανισμούς στο κυτταρόπλασμά τους;

Η απάντηση και στα δύο ερωτήματα είναι ότι το ανοσοποιητικό σύστημα έχει αναπτύξει ένα εξαιρετικά εξειδικευμένο σύστημα για την πρόσληψη και την παρουσίαση του αντιγόνου στα λεμφοκύτταρα. Πολλές έρευνες που έγιναν από ανοσολόγους, κυτταρικούς βιολόγους και βιοχημικούς οδήγησαν στη λεπτομερή κατανόηση του πως τα αντιγόνα προσλαμβάνονται, διασπώνται και παρουσιάζονται για αναγνώριση από τα T λεμφοκύτταρα. Αυτό είναι το κύριο θέμα του κεφαλαίου αυτού. Πολύ λιγότερα όμως γνωρίζουμε για την αναγνώριση του αντιγόνου από τα B λεμφοκύτταρα και στο τέλος του κεφαλαίου θα αναφερθούμε συνοπτικά στις περιορισμένες γνώσεις που έχουμε σχετικά με το πως τα B κύτταρα «βλέπουν» τα πρωτεϊνικά ή μη πρωτεϊνικά αντιγόνα.

Αντιγόνα που αναγνωρίζονται από T λεμφοκύτταρα

Η πλειονότητα των T λεμφοκυττάρων αναγνωρίζει πεπτιδικά αντιγόνα που είναι συνδεδεμένα με τα μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs) και παρουσιάζονται από αυτά. Το MHC είναι ένας γενετικός τόπος του οποίου τα κύρια προϊόντα λειτουργούν ως μόρια παρουσίασης πεπτιδίων του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε κάθε άτομο, διάφοροι κλώνοι T κυττάρων μπορούν να αναγνωρίσουν πεπτιδία, μόνο όταν τα πεπτιδία αυτά παρουσιάζονται από τα μόρια MHC του ατόμου. Η ιδιότητα αυτή των T κυττάρων ονομάζεται **περιορισμός MHC** (MHC restriction). Έτσι, κάθε T κύτταρο έχει διπλή ειδικότητα – ο υποδοχέας του T κυττάρου (T cell receptor, TCR) αναγνωρίζει ορισμένα αμινοξέα του πεπτιδικού αντιγόνου, αλλά αναγνωρίζει επίσης και αμινοξέα του μορίου MHC, το οποίο παρουσιάζει το πεπτιδίο. Οι ιδιότητες των μορίων MHC καθώς και η σημασία του περιορισμού MHC θα περιγραφούν αργότερα στο κεφάλαιο αυτό. Ο τρόπος με τον οποίο τα T κύτταρα μαθαίνουν να αναγνωρίζουν μόνο πεπτιδία που παρουσιάζονται από τα μόρια MHC του εαυτού θα περιγραφεί στο Κεφάλαιο 4.

Τα εξειδικευμένα κύτταρα που προσλαμβάνουν τα αντιγόνα των μικροοργανισμών και τα παρουσιάζουν ώστε να αναγνωρισθούν από τα T λεμφοκύτταρα ονομάζονται **αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα** (antigen-presenting cells, APCs). Τα παρθένα T λεμφοκύτταρα για να μπορέσουν να ξεκινήσουν την ανοσοαπάντηση κατά των πρωτεϊνικών αντιγόνων, πρέπει να αναγνωρίσουν αντιγόνα που παρουσιάζονται από «επαγγελματικά» αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. (Όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 1, ο όρος «επαγγελματικά» APC αναφέρεται στην ικανότητα των κυττάρων αυτών να παρουσιάζουν αντιγόνα στα T κύτταρα αλλά και να προσφέρουν τα επιπλέον σήματα που απαιτούνται για την ενεργοποίηση των παρθένων T κυττάρων). Τα διαφοροποιημένα δραστικά T κύτταρα πρέπει επίσης να αναγνωρίσουν αντιγόνα που τους παρουσιάζονται από διάφορα APCs, ώστε να ενεργοποιήσουν τις δραστικές λειτουργίες των T κυττάρων στις χυμικές και στις κυτταρικές ανοσοαπαντήσεις. Αρχικά περιγράφεται ο τρόπος με τον οποίο τα APCs παρουσιάζουν τα αντιγόνα ώστε να ξεκινήσει η ανοσοαπάντηση και στη συνέχεια, η σπουδαιότητα της παρουσίασης των αντιγόνων στις δραστικές λειτουργίες των T κυττάρων. Θα συνεχίσουμε με μια συζήτηση του ρόλου των μορίων MHC στις διαδικασίες αυτές.

Πρόσληψη πρωτεϊνικών αντιγόνων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα

Τα πρωτεϊνικά αντιγόνα των μικροοργανισμών που εισέρχονται στον οργανισμό προσλαμβάνονται από επαγγελματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) και συγκεντρώνονται στα περιφερικά λεμφικά όργανα, όπου και ξεκινούν οι ανοσοαπαντήσεις. Οι μικροοργανισμοί εισέρχονται στον οργανισμό κυρίως μέσω του δέρματος (μέσω επαφής), του γαστρεντερικού σωλήνα (μέσω κατάποσης) και από το αναπνευστικό σύστημα (μέσω εισπνοής). (Ορισμένοι μικροοργανισμοί που μεταφέρονται από έντομα μπορεί να εισέλθουν στο αίμα μετά από τσίμπημα του εντόμου). Όλες οι διεπιφάνειες μεταξύ του οργανισμού και του εξωτερικού περιβάλλοντος επενδύονται από συνεχή επιθήλια, των οποίων η κύρια λειτουργία είναι να προσφέρουν ένα μηχανικό φραγμό στη λοίμωξη. Τα επιθήλια περιέχουν ένα πληθυσμό επαγγελματικών APCs που ανήκει στη σειρά των **δενδριτικών κυττάρων**. Τα κύτταρα αυτά απαντώνται επίσης στις πλούσιες σε T κύτταρα περιοχές των περιφερικών λεμφικών οργάνων και, σε μικρότερο αριθμό, στα περισσότερα από

τα υπόλοιπα όργανα. Στο δέρμα, τα επιδερμικά δενδριτικά κύτταρα ονομάζονται κύτταρα Langerhans. Τα επιθηλιακά αυτά δενδριτικά κύτταρα θεωρούνται «ανώριμα», επειδή δεν είναι ικανά να διεγείρουν τα Τ λεμφοκύτταρα. Τα δενδριτικά κύτταρα προσλαμβάνουν τα αντιγόνα μικροοργανισμών που εισέρχονται στο επιθήλιο, μέσω φαγοκυττάρωσης (για σωματιδιακά αντιγόνα) ή μέσω πινοκυττάρωσης (για διαλυτά αντιγόνα). Τα κύτταρα αυτά εκφράζουν υποδοχείς μέσω των οποίων δεσμεύουν τους μικροοργανισμούς. Ένας από τους υποδοχείς αυτούς αναγνωρίζει τελικά μόρια μαννόζης στις γλυκοπρωτεΐνες, ένα τυπικό χαρακτηριστικό των γλυκοπρωτεϊνών των μικροβίων, αλλά όχι των θηλαστικών. Όταν τα μακροφάγα και τα επιθηλιακά κύτταρα των ιστών συναντήσουν μικροοργανισμούς, αποκρίνονται με την παραγωγή κυτταροκινών, όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF) και η ιντερλευκίνη-1 (IL-1). Η παραγωγή αυτών των κυτταροκινών αποτελεί μέρος των έμφυτων ανοσοαπαντήσεων κατά των μικροοργανισμών (Κεφάλαιο 2). Ο TNF και η IL-1 δρουν στα επιθηλιακά δενδριτικά κύτταρα που έχουν προσλάβει τα αντιγόνα του μικροοργανισμού, με αποτέλεσμα τα δενδριτικά κύτταρα να πάρουν στρογγυλό σχήμα και να χάσουν την προσκολλητικότητά τους προς το ενδοθήλιο. Έτσι, τα δενδριτικά κύτταρα είναι τώρα έτοιμα να φύγουν από το ενδοθήλιο, μεταφέροντας τα αντιγόνα.

Τα ανώριμα δενδριτικά κύτταρα εκφράζουν επίσης επιφανειακούς υποδοχείς για μια ομάδα χημειοτακτικών κυτταροκινών (χημειοκίνες), οι οποίες φυσιολογικά παράγονται στις πλούσιες σε Τ κύτταρα περιοχές των λεμφαδένων. Οι χημειοκίνες αυτές κατευθύνουν τα δενδριτικά κύτταρα που έχουν φύγει από το επιθήλιο, να μεταναστεύσουν μέσω των λεμφαγγείων που παροχετεύουν το επιθήλιο αυτό, προς τους λεμφαδένες. Κατά τη μετανάστευση αυτή, τα δενδριτικά κύτταρα ωριμάζουν από κύτταρα με βασικό ρόλο την πρόσληψη του αντιγόνου, σε APCs ικανά να διεγείρουν τα Τ λεμφοκύτταρα. Η ωρίμανση αυτή αντανάκλαται στην αυξημένη σύνθεση και στη σταθερή έκφραση μορίων MHC, τα οποία παρουσιάζουν αντιγόνα στα Τ κύτταρα, και άλλων μορίων που ονομάζονται συνδιεγέρτες, και που είναι απαραίτητα για την πλήρη απάντηση των Τ κυττάρων (θα συζητηθεί παρακάτω στο ίδιο κεφάλαιο). Τα δενδριτικά κύτταρα ωριμάζουν αποκρινόμενα στους ίδιους τους μικροοργανισμούς, δημιουργώντας έτσι μια δεξαμενή επαγγελματικών APCs ικανών να ξεκινήσουν μια Τ κυτταρική απάντηση. Αν ένας μικροοργανισμός διασπάσει ένα επιθήλιο και εισέλθει στο συνδετικό ιστό ή σε κάποιο παρεγχυματικό όργανο, μπορεί να προσληφθεί από τα ανώριμα δενδριτικά κύτταρα του ιστού αυτού και να μεταφερθεί στους λεμφαδένες. Τα διαλυτά αντιγόνα που βρίσκονται στη λέμφο προσλαμβάνονται από τα δενδριτικά κύτταρα που βρίσκονται στους λεμφαδένες, ενώ τα αντιγόνα που κυκλοφορούν στο αίμα τα διαχειρίζονται, ουσιαστικά με τον ίδιο τρόπο, τα δενδριτικά κύτταρα του σπλήνα.

Το συνολικό αποτέλεσμα αυτής της αλληλουχίας γεγονότων είναι, ότι τα πρωτεϊνικά αντιγόνα των μικροοργανισμών που εισβάλλουν στον οργανισμό, μεταφέρονται και συγκεντρώνονται σε περιοχές των λεμφαδένων όπου τα αντιγόνα είναι πιθανότερο να συναντήσουν Τ λεμφοκύτταρα. Υπενθυμίζεται ότι τα παρθένα Τ λεμφοκύτταρα επανακυκλοφορούν συνεχώς διαμέσου των λεμφαδένων και υπολογίζεται ότι κάθε παρθένο λεμφοκύτταρο στον οργανισμό μπορεί να διέρχεται από μερικούς λεμφαδένες τουλάχιστον μια φορά την ημέρα. Επομένως, επαγγελματικά APCs που φέρουν αντιγόνο και παρθένα Τ κύτταρα ικανά να αναγνωρίσουν το αντιγόνο συναντώνται στους λεμφαδένες. Η διαδικασία αυτή είναι πολύ αποτελεσματική. Έχει υπολογισθεί ότι αν μικροβιακά αντιγόνα εισέλθουν σε οποιαδήποτε περιοχή του οργανισμού, η Τ κυτταρική απάντηση στα αντιγόνα αυτά αρχίζει στους λεμφαδένες της περιοχής αυτής, μέσα σε 12 ως 18 ώρες.

Διαφορετικοί τύποι αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων εξυπηρετούν διαφορετικές λειτουργίες στις Τ κυτταρο-εξαρτώμενες ανοσοαπαντήσεις. Τα δενδριτικά κύτταρα είναι οι κύριοι επαγωγείς τέτοιων απαντήσεων, επειδή τα κύτταρα αυτά είναι τα ισχυρότερα APCs, όσον αφορά την ενεργοποίηση των παρθένων Τ λεμφοκυττάρων. Ένας άλλος σημαντικός τύπος APC είναι τα μακροφάγα, τα οποία αφθονούν σε όλους τους ιστούς. Στις κυτταρικές ανοσοαντιδράσεις, τα μακροφάγα φαγοκυττάρωνουν μικροοργανισμούς και παρουσιάζουν τα αντιγόνα τους στα δραστικά Τ κύτταρα, που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τα μακροφάγα ώστε να φονεύσουν τους μικροοργανισμούς (Κεφάλαιο 6). Τα Β λεμφοκύτταρα προσλαμβάνουν πρωτεϊνικά αντιγόνα και τα παρουσιάζουν στα βοηθητικά Τ κύτταρα. Η διαδικασία αυτή είναι σημαντική για την ανάπτυξη των χυμικών ανοσοαπαντήσεων (Κεφάλαιο 7). Όπως θα συζητηθεί αργότερα στο

κεφάλαιο αυτό, όλα τα εμπύρηντα κύτταρα μπορούν να παρουσιάσουν αντιγόνα μικροοργανισμών εγκλωβισμένων στο κυτταρόπλασμα τους στα κυτταρολυτικά Τ λεμφοκύτταρα (CTLs).

Τα επαγγελματικά APCs εμπλέκονται επίσης στις απαντήσεις των CD8⁺ Τ λεμφοκυττάρων σε αντιγόνα ενδοκυττάρων μικροοργανισμών. Η αλληλουχία των γεγονότων που μόλις περιγράφηκε έχει κατανοηθεί καλύτερα όσον αφορά την παρουσίαση αντιγόνων εξωκυττάρων μικροοργανισμών σε CD4⁺ Τ λεμφοκύτταρα. Ορισμένοι όμως μικροοργανισμοί, όπως οι ιοί, μολύνουν γρήγορα τα κύτταρα του ξενιστή και μπορούν να εξαλειφθούν μόνο με την καταστροφή των μολυσμένων κυττάρων από τα CTLs. Το ανοσοποιητικό σύστημα, και ειδικά τα CD8⁺ Τ λεμφοκύτταρα, πρέπει να είναι ικανό να αναγνωρίσει και να αποκριθεί στα αντιγόνα των ενδοκυττάρων αυτών μικροοργανισμών. Ωστόσο, οι ιοί μπορούν να μολύνουν κάθε τύπο κυττάρου του ξενιστή και όχι μόνο τα επαγγελματικά APCs, και τα μολυσμένα κύτταρα αυτά δεν μπορούν να παράγουν όλα τα αναγκαία σήματα για να ξεκινήσει η ενεργοποίηση των Τ κυττάρων. Πως λοιπόν τα παρθένα CD8⁺ Τ λεμφοκύτταρα γίνονται ικανά να αποκρίνονται στα ενδοκυττάρια αντιγόνα των μολυσμένων κυττάρων; Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ότι τα επαγγελματικά APCs φαγοκυτταρώνουν τα μολυσμένα κύτταρα και παρουσιάζουν τα αντιγόνα των μολυσμένων κυττάρων ώστε να αναγνωρισθούν από τα CD8⁺ Τ λεμφοκύτταρα. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται **διασταυρούμενη παρουσίαση** (cross-presentation) ή διασταυρούμενη έναρξη της ανοσοαπάντησης (cross priming), για να δηλώσει ότι ένας κυτταρικός τύπος, τα επαγγελματικά APCs, μπορεί να παρουσιάζει τα αντιγόνα άλλων κυττάρων, των μολυσμένων κυττάρων, και να ενεργοποιήσει τα ειδικά για τα αντιγόνα παρθένα Τ λεμφοκύτταρα. Τα επαγγελματικά APCs που φαγοκυτταρώνουν μολυσμένα κύτταρα μπορεί να παρουσιάσουν τα αντιγόνα των μικροοργανισμών και σε CD4⁺ βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα. Επομένως, και οι δύο τάξεις των Τ λεμφοκυττάρων, τα CD4⁺ και τα CD8⁺ κύτταρα, που είναι ειδικά για τον ίδιο μικροοργανισμό ενεργοποιούνται το ένα κοντά στο άλλο. Όπως θα δούμε στο Κεφάλαιο 6, η διαδικασία αυτή μπορεί να είναι σημαντική για την οδηγούμενη από το αντιγόνο διαφοροποίηση των παρθένων CD8⁺ Τ κυττάρων, προς δραστικά κύτταρα, και η οποία συχνά απαιτεί βοήθεια από CD4⁺ κύτταρα. Από τη στιγμή που τα CD8⁺ κύτταρα διαφοροποιούνται σε CTLs, μπορούν να φονεύσουν μολυσμένα κύτταρα του ξενιστή χωρίς να χρειάζονται τα επαγγελματικά APCs ή άλλα σήματα εκτός από αυτό της αναγνώρισης του αντιγόνου (Κεφάλαιο 6).

Γνωρίζουμε λοιπόν πως προσλαμβάνονται, μεταφέρονται και συγκεντρώνονται τα πρωτεϊνικά αντιγόνα στα περιφερικά λεμφικά όργανα. Η επόμενη ερώτηση είναι πως παρουσιάζονται τα αντιγόνα αυτά στα Τ λεμφοκύτταρα; Για να απαντήσουμε στην ερώτηση αυτή πρέπει πρώτα να κατανοήσουμε τι είναι τα μόρια MHC και πως λειτουργούν στις ανοσοαπάντησεις.

Δομή και λειτουργία των μορίων του MHC

Τα μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) είναι πρωτεΐνες της μεμβράνης των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs) που παρουσιάζουν πεπτιδικά αντιγόνα ώστε να αναγνωρισθούν από τα Τ λεμφοκύτταρα. Το MHC ανακαλύφθηκε σαν ο γενετικός τόπος που καθόριζε κατά κύριο λόγο την αποδοχή ή την απόρριψη ιστικών μοσχευμάτων από ένα άτομο σε άλλο. Με άλλα λόγια, τα άτομα που είναι πανομοιότυπα στον τόπο MHC (ομόμικτα ζώα - inbred animals και μονοζυγωτικοί δίδυμοι) θα αποδεχθούν μοσχεύματα το ένα του άλλου, ενώ άτομα που διαφέρουν στον τόπο MHC θα απορρίψουν τα μοσχεύματα αυτά. Η απόρριψη του μοσχεύματος δεν είναι βέβαια ένα φυσικό βιολογικό φαινόμενο, επομένως τα γονίδια του MHC και τα μόρια που κωδικοποιούν δεν είναι δυνατό να εξελίχθηκαν μόνο για να μεσολαβούν στην απόρριψη του μοσχεύματος. Τώρα πια γνωρίζουμε ότι η φυσιολογική λειτουργία των μορίων MHC είναι η παρουσίαση πεπτιδίων από πρωτεϊνικά αντιγόνα στα αντιγονο-ειδικά Τ λεμφοκύτταρα. Η λειτουργία αυτή των μορίων MHC αποτελεί την εξήγηση για το φαινόμενο του περιορισμού MHC των Τ κυττάρων, στο οποίο αναφερθήκαμε νωρίτερα.

Ο γενετικός τόπος του MHC είναι ένα σύνολο γονιδίων που βρίσκονται σε όλα τα θηλαστικά. Οι πρωτεΐνες MHC στον άνθρωπο ονομάζονται **ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα** (human leukocyte antigens, HLA), επειδή οι πρωτεΐνες αυτές ανακαλύφθηκαν σαν αντιγόνα λευκοκυττάρων τα οποία ταυτοποιήθηκαν με ειδικά αντισώματα. Τα γονίδια που κωδικοποιούν τα μόρια αυτά αποτελούν το γενετικό τόπο HLA. Σε όλα τα είδη, ο τόπος MHC περιέχει δύο ομάδες εξαιρετικά πολυμορφικών γονιδίων, τα γονίδια

του MHC τάξης I και II. Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν τα μόρια MHC τάξης I και II τα οποία παρουσιάζουν πεπτιδία στα T κύτταρα. Επιπλέον από τα πολυμορφικά γονίδια, ο τύπος MHC περιέχει πολλά μη πολυμορφικά γονίδια. Ορισμένα από αυτά τα μη πολυμορφικά γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην παρουσίαση αντιγόνων και άλλα κωδικοποιούν πρωτεΐνες με άγνωστη λειτουργία.

Τα μόρια MHC τάξης I και II είναι μεμβρανικές πρωτεΐνες η καθεμία από τις οποίες περιέχει μια αύλακα σύνδεσης του πεπτιδίου στο αμινοτελικό τους άκρο. Αν και η σύνθεση των υπομονάδων των μορίων τάξης I και II είναι διαφορετική, η συνολική τους δομή μοιάζει πολύ. Κάθε μόριο τάξης I αποτελείται από μια α αλυσίδα, μη ομοιοπολικά συνδεδεμένη σε μια πρωτεΐνη, τη β2-μικροσφαιρίνη, η οποία κωδικοποιείται εκτός του MHC. Τα αμινοτελικά τμήματα των περιοχών α1 και α2 του μορίου MHC τάξης I σχηματίζουν μια αύλακα σύνδεσης του πεπτιδίου, η οποία είναι αρκετά μεγάλη ώστε να εφαρμόζουν πεπτιδία 8 ως 11 αμινοξέων. Τα πεπτιδία που θα παρουσιαστούν στα T λεμφοκύτταρα συνδέονται στη βάση της αύλακας σύνδεσης του πεπτιδίου, ενώ ο υποδοχέας των T κυττάρων έρχεται σε επαφή με τις πλευρές της αύλακας (ο υποδοχέας βέβαια, έρχεται σε επαφή και με τμήματα του πεπτιδίου που παρουσιάζεται). Τα πολυμορφικά αμινοξέα των μορίων τάξης I, δηλαδή τα αμινοξέα που διαφέρουν μεταξύ των μορίων MHC διαφορετικών ατόμων, εντοπίζονται στις περιοχές α1 και α2 της α αλυσίδας. Ορισμένα από αυτά τα πολυμορφικά αμινοξέα συνεισφέρουν στη δημιουργία μορφολογικών παραλλαγών στη βάση της αύλακας σύνδεσης του πεπτιδίου και επομένως στην ικανότητα διαφορετικών μορίων MHC να παρουσιάζουν πεπτιδία. Άλλα πολυμορφικά αμινοξέα συνεισφέρουν σε διαφοροποιήσεις στα πλάγια των αυλάκων και επομένως επηρεάζουν την αναγνώριση από T κύτταρα. Η περιοχή α3 είναι σταθερή και περιέχει τη θέση σύνδεσης για το συνυποδοχέα CD8 των T κυττάρων. Όπως θα δούμε στο Κεφάλαιο 5, η ενεργοποίηση των T κυττάρων απαιτεί αναγνώριση από τον υποδοχέα των T κυττάρων (T-cell receptor, TCR) του συνδεδεμένου με το MHC πεπτιδικού αντιγόνου και ταυτόχρονη αναγνώριση του μορίου MHC από το συνυποδοχέα. Επομένως, τα CD8⁺ T κύτταρα μπορούν να απαντήσουν μόνο σε πεπτιδία που παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης I, από τα μόρια δηλαδή με τα οποία συνδέεται ο συνυποδοχέας CD8.

Κάθε μόριο MHC τάξης II αποτελείται από δύο αλυσίδες, τις α και β. Τα αμινοτελικά τμήματα και των δύο αλυσίδων, οι περιοχές α1 και β1, περιέχουν πολυμορφικά αμινοξέα και σχηματίζουν μία αύλακα αρκετά μεγάλη ώστε να εφαρμόζουν πεπτιδία μήκους 10 ως 30 αμινοξέων. Η μη πολυμορφική περιοχή β2 περιέχει τη θέση σύνδεσης του συνυποδοχέα CD4 των T κυττάρων. Επειδή το CD4 συνδέεται με τα μόρια MHC τάξης II, τα CD4⁺ T κύτταρα απαντούν μόνο σε πεπτιδία που παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης II.

Υπάρχουν αρκετά χαρακτηριστικά των γονιδίων και των μορίων MHC που είναι σημαντικά για τη φυσιολογική λειτουργία των μορίων αυτών.

Η έκφραση των γονιδίων MHC είναι συγκυρίαρχη, δηλαδή τα αλληλία που κληρονομούνται από κάθε γονέα εκφράζονται εξίσου. Επειδή υπάρχουν τρία πολυμορφικά γονίδια τάξης I, τα HLA-A, HLA-B και HLA-C στον άνθρωπο, και κάθε άτομο κληρονομεί μια τριάδα από τα γονίδια αυτά από κάθε γονέα, κάθε κύτταρο μπορεί να εκφράσει μέχρι και έξι διαφορετικά μόρια MHC. Υπάρχουν επίσης τρεις ομάδες πολυμορφικών γονιδίων τάξης II, τα HLA-DR, HLA-DQ, και HLA-DP, αλλά στην περίπτωση αυτή και η α και η β αλυσίδα είναι πολυμορφικές. Καθώς η α αλυσίδα από ένα αλληλίο μπορεί να συνδυαστεί με τη β αλυσίδα από το άλλο αλληλίο, οι συνδυασμοί τους δημιουργούν ορισμένα «υβριδικά» μόρια τάξης II, έτσι ώστε μπορούν να εκφραστούν 10 ως 20 διαφορετικά μόρια MHC.

Τα γονίδια του MHC είναι εξαιρετικά πολυμορφικά, δηλαδή υπάρχουν πολλά διαφορετικά αλληλία σε διαφορετικά άτομα ενός πληθυσμού. Ο πολυμορφισμός είναι τόσο μεγάλος ώστε σε συνήθεις ανοιχτούς πληθυσμούς δεν υπάρχουν δύο άτομα με το ίδιο ακριβώς γονίδια και μόρια MHC. Επειδή τα πολυμορφικά αμινοξέα καθορίζουν ποια πεπτιδία θα παρουσιαστούν από κάθε μόριο MHC, η ύπαρξη πολλαπλών αλληλίων εξασφαλίζει ότι τουλάχιστον κάποιο μέλος του πληθυσμού θα μπορεί να παρουσιάσει πρακτικά οποιοδήποτε αντιγόνο μικροοργανισμού. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι ο πολυμορφισμός δημιουργήθηκε εξελικτικά για να εξασφαλιστεί ότι ο πληθυσμός δεν θα υποκύψει σε ένα νέο μικροοργανισμό ή σε ένα παλιό μικροοργανισμό που έχει μεταλλάξει κάποια πρωτεΐνη του, γιατί τουλάχιστον κάποια άτομα θα είναι ικανά να εγείρουν αποτελεσματικές ανοσοαπαντήσεις κατά οποιοδήποτε πεπτιδίου. Τα μόρια MHC κωδικοποιούνται από κληρονομούμενες αλληλουχίες DNA και οι παραλλαγές (στις οποίες οφείλονται οι πολυμορφισμοί) δεν

προκαλούνται από ανασυνδυασμό γονιδίων (όπως συμβαίνει με τους αντιγονικούς υποδοχείς· βλέπε Κεφάλαιο 4).

Τα μόρια τάξης I εκφράζονται σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα, αλλά τα μόρια τάξης II εκφράζονται κυρίως στα επαγγελματικά APCs, όπως τα δενδριτικά κύτταρα καθώς και στα μακροφάγα και στα Β λεμφοκύτταρα. Η φυσιολογική σημασία της έντονης αυτής διαφοράς στην έκφραση θα περιγραφεί στη συνέχεια του κεφαλαίου αυτού.

Οι αύλακες σύνδεσης του πεπτιδίου στα μόρια MHC, συνδέουν πεπτίδια που προέρχονται από πρωτεϊνικά αντιγόνα και παρουσιάζουν τα πεπτίδια αυτά ώστε να αναγνωρισθούν από τα T κύτταρα. Υπάρχουν θύλακες στη βάση των αυλάκων σύνδεσης του πεπτιδίου των περισσότερων μορίων MHC. Οι πλευρικές αλυσίδες των αμινοξέων των πεπτιδικών αντιγόνων εφαρμόζουν στους θύλακες αυτούς των μορίων MHC. Τα πεπτίδια που στερεώνονται στην αύλακα με αυτές τις πλευρικές αλυσίδες, που ονομάζονται και αμινοξέα αγκυροβόλησης (anchoring residues), περιέχουν ορισμένα αμινοξέα που κάμπτονται προς τα επάνω με αποτέλεσμα να αναγνωρίζονται από τους αντιγονικούς υποδοχείς των T κυττάρων.

Αρκετά χαρακτηριστικά της αλληλεπίδρασης των πεπτιδικών αντιγόνων με τα μόρια MHC είναι σημαντικά για την κατανόηση της φυσιολογικής λειτουργίας των μορίων αυτών.

Κάθε μόριο MHC μπορεί να παρουσιάσει μόνο ένα πεπτίδιο κάθε φορά, επειδή υπάρχει μόνο μία αύλακα, αλλά κάθε μόριο MHC είναι ικανό να παρουσιάσει πολλά διαφορετικά πεπτίδια. Αν τα αμινοξέα αγκυροβόλησης ενός πεπτιδίου εφαρμόζουν στους θύλακες ενός μορίου MHC, το πεπτίδιο αυτό μπορεί να παρουσιαστεί από το μόριο MHC. Επομένως, μόνο ένα ή δύο αμινοξέα από το πεπτίδιο πρέπει να εφαρμόσουν στην αύλακα του μορίου MHC. Έτσι, τα μόρια MHC έχουν μια «ευρεία» ειδικότητα όσον αφορά τη σύνδεση πεπτιδίου – κάθε μόριο MHC μπορεί να συνδέσει πολλά αλλά όχι όλα τα πιθανά πεπτίδια. Αυτό βέβαια είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό, μια και κάθε άτομο έχει ένα περιορισμένο αριθμό διαφορετικών μορίων MHC τα οποία πρέπει να είναι ικανά να παρουσιάσουν ένα τεράστιο αριθμό και ποικιλία αντιγόνων. Τα μόρια MHC συνδέουν μόνο πεπτίδια και όχι άλλους τύπους αντιγόνων. Για το λόγο αυτό τα MHC-περιορισμένα CD4⁺ και CD8⁺ T κύτταρα αναγνωρίζουν και αποκρίνονται μόνο σε πρωτεϊνικά αντιγόνα, δηλαδή τη φυσική πηγή των πεπτιδίων. Η σύνδεση των πεπτιδίων στα μόρια MHC είναι μια αλληλεπίδραση χαμηλής συγγένειας με πολύ βραδύ ρυθμό διάστασης, ο οποίος σε διάλυμα φθάνει ώρες ή και ημέρες. Η χαμηλή συγγένεια που απαιτείται για τη σύνδεση εξασφαλίζει ότι οι δομικοί περιορισμοί για τη σύνδεση είναι λίγοι, έτσι ώστε στο ίδιο μόριο MHC να μπορούν να συνδεθούν πολλά διαφορετικά πεπτίδια. Ο βραδύς ρυθμός διάστασης εξασφαλίζει ότι από τη στιγμή που ένα μόριο MHC έχει συνδεθεί με ένα πεπτίδιο, θα το παρουσιάζει για μεγάλο χρονικό διάστημα, μεγιστοποιώντας την πιθανότητα αναγνώρισης από ένα T κύτταρο και έναρξης της ανοσοαπάντησης.

Τα μόρια MHC αποκτούν το πεπτιδικό τους φορτίο κατά τη διάρκεια της βιοσύνθεσής τους και της συναρμολόγησής τους μέσα στα κύτταρα. Επομένως, τα μόρια MHC παρουσιάζουν πεπτίδια που προέρχονται από μικροοργανισμούς που βρίσκονται μέσα στα κύτταρα του ξενιστή και γι αυτό τα MHC-περιορισμένα T κύτταρα αναγνωρίζουν μικροοργανισμούς που βρίσκονται μέσα στα κύτταρα και είναι οι μεσολαβητές της ανοσίας κατά των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών. Επιπλέον, τα μόρια MHC τάξης I αποκτούν τα πεπτιδιά τους από πρωτεΐνες του κυτοσολίου, ενώ τα μόρια τάξης II από πρωτεΐνες των ενδοκυττάρων κυστιδίων. Οι μηχανισμοί και η σημασία των διαδικασιών αυτών παρουσιάζονται στη συνέχεια του κεφαλαίου. Μόνο τα μόρια MHC που φέρουν πεπτίδιο εκφράζονται σταθερά στις κυτταρικές επιφάνειες. Ο λόγος είναι ότι για να αποκτήσουν σταθερή δομή τα μόρια MHC πρέπει να έχουν όχι μόνο και τις δύο αλυσίδες τους αλλά και ένα συνδεδεμένο πεπτίδιο. Τα «άδεια» μόρια MHC αποικοδομούνται μέσα στα κύτταρα. Η προϋπόθεση της ύπαρξης συνδεδεμένου πεπτιδίου εξασφαλίζει ότι μόνο «χρήσιμα» μόρια MHC, δηλαδή αυτά που παρουσιάζουν πεπτίδια, εκφράζονται στις επιφάνειες των κυττάρων για να αναγνωρισθούν από τα T κύτταρα.

Σε κάθε άτομο, τα μόρια MHC μπορούν να παρουσιάσουν πεπτίδια που προέρχονται από ξένες πρωτεΐνες, δηλαδή από πρωτεΐνες μικροοργανισμών, αλλά και πεπτίδια από πρωτεΐνες του ίδιου ατόμου. Η ανικανότητα των μορίων MHC να διακρίνουν μεταξύ ξένων και εαυτών αντιγόνων δημιουργεί

δύο ερωτήματα. Πρώτον, σε κάθε στιγμή η ποσότητα των πρωτεϊνών του εαυτού είναι βέβαια μεγαλύτερη από αυτή οποιουδήποτε αντιγόνου μικροοργανισμού. Πως λοιπόν τα διαθέσιμα μόρια MHC δεν είναι συνεχώς κατειλημμένα από πεπτίδια του εαυτού και επομένως ανίκανα να παρουσιάσουν ξένα αντιγόνα; Η πιθανή απάντηση είναι ότι συντίθενται συνεχώς νέα μόρια MHC τα οποία είναι έτοιμα να δεχθούν πεπτίδια και τείνουν να προσλάβουν οποιαδήποτε πεπτίδια είναι παρόντα στο κύτταρο. Επίσης, ένα T κύτταρο φαίνεται ότι μπορεί να «δει» ένα πεπτίδιο ακόμα και αν αυτό παρουσιάζεται από ελάχιστα MHC μόρια (το 0,1% -1,0% των περίπου 10^5 μορίων MHC που βρίσκονται στην επιφάνεια ενός APC), έτσι ώστε ακόμα και σπάνια μόρια MHC με ένα παρουσιαζόμενο πεπτίδιο, είναι επαρκή για την έναρξη της ανοσοαπάντησης. Το δεύτερο πρόβλημα είναι, εάν τα μόρια MHC παρουσιάζουν συνεχώς πεπτίδια του εαυτού, γιατί δεν αναπτύσσουμε ανοσοαπαντήσεις κατά εαυτών αντιγόνων, τις λεγόμενες αυτοάνοσες απαντήσεις; Η απάντηση στην ερώτηση αυτή είναι ότι τα T κύτταρα που είναι ειδικά για αντιγόνα του εαυτού είτε φονεύονται είτε απενεργοποιούνται. Η διαδικασία αυτή θα περιγραφεί στο Κεφάλαιο 9. Αν και φαίνεται περιέργο το ότι τα μόρια MHC παρουσιάζουν πεπτίδια του εαυτού, στην πραγματικότητα αυτό είναι το κλειδί για τη φυσιολογική επιτηρητική λειτουργία των T κυττάρων. Τα T κύτταρα περιπολούν συνεχώς στον οργανισμό ελέγχοντας τα πεπτίδια που συνδέονται με το MHC, χωρίς να αντιδρούν στα πεπτίδια που προέρχονται από πρωτεΐνες του εαυτού αλλά παραμένοντας ικανά να απαντήσουν στα σπάνια πεπτίδια των μικροοργανισμών.

Τα μόρια MHC είναι ικανά να παρουσιάσουν πεπτίδια, αλλά τα φυσικά αντιγόνα των μικροοργανισμών είναι μακρομόρια και όχι πεπτίδια. Είναι λοιπόν επόμενο ότι υπάρχουν μηχανισμοί για τη μετατροπή των φυσικών πρωτεϊνών σε πεπτίδια ικανά να συνδεθούν με τα μόρια MHC. Η μετατροπή αυτή ονομάζεται **επεξεργασία του αντιγόνου** (antigen processing) και θα περιγραφεί στη συνέχεια.

Επεξεργασία των πρωτεϊνικών αντιγόνων

Οι εξωκυττάρια πρωτεΐνες που μεταφέρονται στο εσωτερικό των επαγγελματικών APCs μέσα σε κυστίδια, υπόκεινται σε επεξεργασία και παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης II, ενώ πρωτεΐνες του κυτοσολίου των εμπύρηνων κυττάρων υπόκεινται σε επεξεργασία και παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης I. Οι δύο αυτές οδοί επεξεργασίας του αντιγόνου περιλαμβάνουν διαφορετικά κυτταρικά οργανίδια και πρωτεΐνες. Είναι σχεδιασμένες ώστε να λαμβάνουν δείγματα από όλες τις πρωτεΐνες που υπάρχουν τόσο στο εξωκυττάριο όσο και στο ενδοκυττάριο περιβάλλον. Ο διαχωρισμός των οδών επεξεργασίας του αντιγόνου εξασφαλίζει επίσης ότι διαφορετικές τάξεις T κυττάρων θα αναγνωρίσουν αντιγόνο από διαφορετικά διαμερίσματα, όπως θα συζητηθεί αργότερα.

Επεξεργασία ενδοκυτταρωμένων αντιγόνων για παρουσίαση από μόρια MHC τάξης II

Τα APCs μπορούν να ενδοκυτταρώσουν εξωκυττάρια μικροοργανισμούς ή πρωτεΐνες μικροοργανισμών με αρκετούς μηχανισμούς. Οι μικροοργανισμοί μπορούν να συνδεθούν με επιφανειακούς υποδοχείς ειδικούς για προϊόντα των μικροοργανισμών, ή με υποδοχείς που αναγνωρίζουν αντισώματα ή προϊόντα ενεργοποίησης του συμπληρώματος τα οποία συνδέονται με τους μικροοργανισμούς. Τα Β λεμφοκύτταρα μεταφέρουν στο εσωτερικό τους τις πρωτεΐνες οι οποίες συνδέονται ειδικά με τους αντιγονικούς υποδοχείς του κυττάρου (Κεφάλαιο 7). Ορισμένα APCs φαγοκυτταρώνουν μικροοργανισμούς ή πινοκυτταρώνουν πρωτεΐνες χωρίς κάποια διαδικασία ειδικής αναγνώρισης. Αφού μεταφερθούν στο εσωτερικό των APCs μέσω των παραπάνω οδών, οι πρωτεΐνες των μικροοργανισμών εισέρχονται σε ενδοκυττάρια κυστίδια, τα ενδοσώματα ή φαγοσώματα, τα οποία μπορούν να συντηχθούν με τα λυσοσώματα. Στα κυστίδια αυτά οι πρωτεΐνες αποικοδομούνται από πρωτεολυτικά ένζυμα, με τη δημιουργία πεπτιδίων διαφόρου μεγέθους και αλληλουχίας.

Τα APCs συνθέτουν συνεχώς στο ενδοπλασματικό τους δίκτυο (ΕΔ) μόρια MHC τάξης II. Κάθε μόριο τάξης II που συντίθεται μεταφέρει μαζί του μια πρωτεΐνη συνδεδεμένη με αυτό, την αμετάβλητη αλυσίδα (invariant chain), η οποία περιέχει μια αλληλουχία που συνδέεται ισχυρά στην αύλακα σύνδεσης του πεπτιδίου του μορίου τάξης II και ονομάζεται CLIP (class II invariant chain peptide, τάξης II πεπτίδιο της αμετάβλητης αλυσίδας). Έτσι, η αύλακα του νεοσχηματισμένου μορίου τάξης II είναι κατειλημμένη. Το μόριο αυτό τάξης II είναι κατά κάποιο τρόπο «μη προσβάσιμο» σε πεπτίδια και η μεταφορά του προς το εξωτερικό

του κυττάρου ξεκινάει με το κυστίδιο εξωκυττάρωσης, το οποίο ενώνεται με το ενδόσωμα που περιέχει αποικοδομημένα πεπτίδια. Το ενδόσωμα περιέχει επίσης μια πρωτεΐνη που μοιάζει με τα μόρια τάξης II, την πρωτεΐνη DM, η οποία αποσπά το CLIP από τα μόρια MHC τάξης II. Μετά την απόσπαση του CLIP, η αύλακα του μορίου τάξης II είναι πλέον διαθέσιμη ώστε να δεχθεί πεπτίδια και αυτό συμβαίνει με μεγάλη ακρίβεια στο κυστίδιο όπου δημιουργούνται τα πεπτίδια που προέρχονται από τις φαγοκυτταρωμένες εξωκυττάρειες πρωτεΐνες. Αν το μόριο MHC τάξης II μπορέσει να συνδεθεί με ένα από αυτά τα πεπτίδια, το σύμπλεγμα σταθεροποιείται και απελευθερώνεται στην κυτταρική επιφάνεια. Αν το μόριο MHC δεν συναντήσει ένα πεπτίδιο με το οποίο να μπορεί να συνδεθεί, το άδειο μόριο είναι ασταθές και αποικοδομείται από πρωτεϊνάσες στα ενδοσώματα. Κάθε πρωτεϊνικό αντιγόνο διασπάται σε πολλά πεπτίδια, μόνο λίγα από τα οποία (ίσως μόνο ένα ή δύο) μπορούν να συνδεθούν με τα μόρια MHC του ατόμου. Επομένως, μόνο αυτά τα πεπτίδια από ολόκληρο το αντιγόνο διεγείρουν ανοσοαπαντήσεις στο συγκεκριμένο άτομο. Τα πεπτίδια αυτά αποτελούν τους **ανοσοεπικρατείς επιτόπους** (immunodominant epitopes) του αντιγόνου.

Επεξεργασία αντιγόνων του κυττοσολίου για παρουσίαση από μόρια MHC τάξης I

Μέσα στο κυτταρόπλασμα μπορεί να παράγονται αντιγονικές πρωτεΐνες από ιούς που ζουν μέσα στα μολυσμένα κύτταρα, από ορισμένους φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς που διαφεύγουν από τα κυστίδια προς το κυτταρόπλασμα και από μεταλλαγμένα ή διαφοροποιημένα γονίδια του ξενιστή, όπως στην περίπτωση των όγκων. Όλες αυτές οι πρωτεΐνες, καθώς και κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες του ίδιου του κυττάρου που δεν χρησιμεύουν πλέον, προορίζονται να καταστραφούν με πρωτεόλυση. Οι πρωτεΐνες αυτές ξεδιπλώνονται, αναγνωρίζονται από ένα μικρό πεπτίδιο που ονομάζεται ουβικουΐτίνη (ubiquitin) και διέρχονται σαν νήμα, μέσα από ένα κυτταρικό οργανίδιο, το πρωτεασωμάτιο (proteasome), όπου οι ξεδιπλωμένες πρωτεΐνες αποικοδομούνται από ένζυμα. Ορισμένες τάξεις πρωτεασωμάτων τέμνουν τις κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες σε πεπτίδια με μέγεθος και αλληλουχία που χαρακτηρίζουν τα πεπτίδια που συνδέονται με τα μόρια MHC τάξης I. Ωστόσο το κύτταρο αντιμετωπίζει ακόμα ένα πρόβλημα – τα πεπτίδια βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα ενώ τα μόρια MHC συντίθενται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, άρα πρέπει να έλθουν σε επαφή. Το πρόβλημα αυτό ξεπερνιέται από ειδικά μόρια μεταφοράς, που ονομάζονται «μεταφορείς συνδεδεμένοι με την επεξεργασία του αντιγόνου» (transport associated with antigen processing, TAP), οι οποίοι συλλέγουν πεπτίδια από το κυτταρόπλασμα και τα διακινούν ενεργητικά διαμέσου της μεμβράνης του ενδοπλασματικού δικτύου, προς το εσωτερικό του. (Η πορεία αυτή είναι η αντίστροφη της φυσιολογικής κυκλοφορίας των πρωτεϊνών, που γίνεται από τη θέση σύνθεσης στο ενδοπλασματικό δίκτυο προς το κυτταρόπλασμα ή την κυτταρική μεμβράνη). Τα μόρια MHC τάξης I που μόλις συντέθηκαν είναι χαλαρά συνδεδεμένα με την εσωτερική πλευρά του μορίου TAP. Έτσι, καθώς τα πεπτίδια εισέρχονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο μπορούν να «συλληφθούν» από τα μόρια τάξης I. (Υπενθυμίζεται ότι στο ενδοπλασματικό δίκτυο, τα μόρια τάξης II δεν μπορούν να συνδεθούν με πεπτίδια εξαιτίας της αμετάβλητης αλυσίδας.) Αν ένα μόριο τάξης I συναντήσει ένα πεπτίδιο με την κατάλληλη εφαρμογή, το σύμπλεγμα τους σταθεροποιείται και μεταφέρεται προς την κυτταρική επιφάνεια. Στη διάρκεια αυτής της μεταφοράς, το σύμπλεγμα μορίου τάξης I – πεπτιδίου μπορεί να διασταυρωθεί με ενδοσώματα, αλλά τώρα το μόριο τάξης I δεν μπορεί να συνδεθεί πια με πεπτίδιο, και επειδή είναι σταθερό αντιστέκεται στην πρωτεόλυση από τις ενδοσωμικές πρωτεϊνάσες. Αν ένα μόριο τάξης I δεν συναντήσει κατάλληλο πεπτίδιο στο ενδοπλασματικό δίκτυο, γίνεται ασταθές και αποικοδομείται από τις πρωτεϊνάσες.

Η συνεχής πάλη ανάμεσα στους μικροοργανισμούς και τους ξενιστές τους αντανάκλαται στις πολυάριθμες στρατηγικές που έχουν αναπτύξει οι ιοί, ώστε να διακόπτουν την οδό παρουσίασης αντιγόνων του MHC τάξης I. Οι στρατηγικές αυτές περιλαμβάνουν την απομάκρυνση των νεοσυνθετιμένων μορίων MHC από το ενδοπλασματικό δίκτυο, την αναστολή της μεταγραφής των γονιδίων του MHC, και την παρεμπόδιση της μεταφοράς των πεπτιδίων από το μεταφορέα TAP. Αναστέλλοντας την οδό του MHC τάξης I, οι ιοί μειώνουν την παρουσίαση των αντιγόνων τους στα CD8⁺ T κύτταρα και έτσι μπορούν να διαφύγουν από το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι μηχανισμοί ανοσοδιαφυγής από τους ιούς θα συζητηθούν εκτενέστερα στο Κεφάλαιο 6.

Η φυσιολογική σημασία της παρουσίας αντιγόνου συνδεδεμένου με μόρια MHC

Είναι αναμενόμενο ότι ένα σύστημα για την επεξεργασία και την παρουσίαση των αντιγόνων, το οποίο ρυθμίζεται με τέτοια ακρίβεια, δεν μπορεί παρά να διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στη διέγερση των ανοσοαπαντήσεων. Στην πραγματικότητα, πολλά θεμελιώδη χαρακτηριστικά της T κυτταρικής ανοσίας είναι στενά συνδεδεμένα με την παρουσίαση πεπτιδίων από τα μόρια MHC.

Το πλεονέκτημα του περιορισμού της αναγνώρισης εκ μέρους των T κυττάρων μόνο στα συνδεδεμένα με το MHC πεπτίδια, είναι το ότι τα T κύτταρα θα δουν και θα απαντήσουν μόνο σε αντιγόνα συνδεδεμένα με κύτταρα. Αυτό συμβαίνει επειδή, αφ' ενός τα μόρια MHC είναι πρωτεΐνες της μεμβράνης του κυττάρου και αφ' ετέρου η σύνδεση των πεπτιδίων και η επακόλουθη έκφραση των μορίων MHC εξαρτώνται από ενδοκυττάρια διαδικασίες βιοσύνθεσης και συναρμολόγησης. Με άλλα λόγια τα μόρια MHC μπορούν να φορτωθούν με πεπτίδια μόνο μέσα στα κύτταρα, όπου δηλαδή βρίσκονται τα αντιγόνα των φαγοκυτταρωμένων και ενδοκυττάρων παθογόνων. Επομένως, τα T λεμφοκύτταρα μπορούν να αναγνωρίσουν μόνο τα αντιγόνα των φαγοκυτταρωμένων και των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών, οι οποίοι είναι ακριβώς οι τύποι των μικροοργανισμών που πρέπει να αντιμετωπισθούν μέσω της T-κυτταρικής ανοσίας.

Διαχωρίζοντας τις οδούς επεξεργασίας αντιγόνου τάξης I και τάξης II, το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ικανό να αποκριθεί σε εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια μικροοργανισμούς ώστε να τους αντιμετωπίσει με τον καλύτερο δυνατό τρόπο. Οι εξωκυττάρια μικροοργανισμοί προσλαμβάνονται από τα APCs, συμπεριλαμβανομένων των B λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων, και παρουσιάζονται από μόρια τάξης II – τα οποία φυσικά εκφράζονται κυρίως σε αυτά τα APCs (και στα δενδριτικά κύτταρα). Εξαιτίας της ειδικότητας του CD4 για την τάξη II, τα πεπτίδια που συνδέονται με μόρια τάξης II αναγνωρίζονται από CD4⁺ T λεμφοκύτταρα, τα οποία λειτουργούν σαν βοηθητικά κύτταρα. Τα βοηθητικά αυτά T λεμφοκύτταρα βοηθούν τα B λεμφοκύτταρα να παράγουν αντισώματα και τα φαγοκύτταρα να φαγοκυτταρώσουν και να καταστρέψουν μικροοργανισμούς, ενεργοποιώντας έτσι τους δύο δραστικούς μηχανισμούς που είναι περισσότερο αποτελεσματικοί στο να εξαλείφουν εξωκυττάρια και φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς. Κανένας από τους μηχανισμούς αυτούς δεν είναι αποτελεσματικός κατά των ιών που ζουν στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του ξενιστή. Τα αντιγόνα του κυτοσολίου υπόκεινται σε επεξεργασία και παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης I, τα οποία εκφράζονται σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα – και όπως είναι αναμενόμενο αυτό συμβαίνει επειδή όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα μπορούν να μολυνθούν από κάποιο ιό. Τα πεπτίδια που συνδέονται με μόρια τάξης I αναγνωρίζονται από τα CD8⁺ T λεμφοκύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται σε CTLs. Τα CTLs φονεύουν τα μολυσμένα κύτταρα και εξαλείφουν τη λοίμωξη. Αυτός είναι ο αποτελεσματικότερος μηχανισμός αντιμετώπισης κυτοσολικών μικροοργανισμών. Έτσι, η φύση της προστατευτικής ανοσοαπάντησης προς τους διάφορους μικροοργανισμούς βελτιστοποιείται με τη σύνδεση διαφόρων χαρακτηριστικών της παρουσίας των αντιγόνων και της αναγνώρισής τους από τα T κύτταρα – δηλαδή των οδών επεξεργασίας των αντιγόνων του κυτοσολίου και των ενδοκυττάρων κυστιδίων, της κυτταρικής έκφρασης των μορίων τάξης I και II, της ειδικότητας των συνυποδοχέων CD4 και CD8 για τα μόρια τάξης II και τάξης I, και της λειτουργίας των CD4⁺ κυττάρων ως βοηθητικά και των CD8⁺ κυττάρων ως κυτταρολυτικά.

Το κεφάλαιο αυτό άρχισε με δύο ερωτήσεις: πως τα σπάνια, ειδικά για ένα αντιγόνο κύτταρα βρίσκουν το αντίστοιχο αντιγόνο; και πως δημιουργούνται οι κατάλληλες ανοσοαπαντήσεις κατά εξωκυττάρια και ενδοκυττάρια μικροοργανισμών; Η κατανόηση της βιολογίας των APCs και ο ρόλος των μορίων MHC στην παρουσίαση των πεπτιδίων των πρωτεϊνικών αντιγόνων έχει δώσει ικανοποιητικές απαντήσεις και στις δύο ερωτήσεις, ειδικά για τις ανοσοαπαντήσεις μέσω T κυττάρων.

Λειτουργίες των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, εκτός από την παρουσίαση αντιγόνων

Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα δεν παρουσιάζουν μόνο πεπτίδια για να αναγνωρισθούν από τα T κύτταρα αλλά εκφράζουν επιπλέον «δεύτερα σήματα» για την ενεργοποίηση των T κυττάρων, σε

απόκριση σε μικροοργανισμούς. Η ιδέα της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων μέσω «δύο σημάτων» αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 1, και θα επανέλθουμε σε αυτή όταν συζητηθούν οι T και B κυτταρικές απαντήσεις (Κεφάλαια 5 και 7). Υπενθυμίζεται ότι το απαραίτητο πρώτο σήμα είναι το αντιγόνο και ότι το δεύτερο σήμα παρέχεται από τους μικροοργανισμούς ή τα APCs που αποκρίνονται σε μικροοργανισμούς. Η ανάγκη για το “δεύτερο σήμα” εξασφαλίζει ότι οι επίκτητες ανοσοαπαντήσεις προκαλούνται κατά μικροοργανισμών και όχι κατά αβλαβών μη μολυσματικών ουσιών, ακόμα και αν υπάρχουν λεμφοκύτταρα ικανά να αναγνωρίσουν τις ουσίες αυτές. Διάφοροι τύποι μικροβιακών προϊόντων καθώς και έμφυτες ανοσοαπαντήσεις μπορούν να ενεργοποιήσουν τα APCs ώστε να εκφράσουν δεύτερα σήματα για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων. Για παράδειγμα, πολλά βακτήρια παράγουν μια ουσία που λέγεται λιπτοπολυσακχαρίτης (LPS) ή ενδοτοξίνη. Όταν τα βακτήρια προσληφθούν από τα APCs για την παρουσίαση των πρωτεϊνικών τους αντιγόνων, ο LPS δρα στα ίδια APCs και προκαλεί δύο αλλαγές. Σε απάντηση στον LPS, τα APCs εκφράζουν επιφανειακές πρωτεΐνες, τους **συνδιεγέρτες** (costimulators), που αναγνωρίζονται από υποδοχείς πάνω στα T κύτταρα, και επίσης τα APCs εκκρίνουν κυτταροκίνες που αναγνωρίζονται από υποδοχείς κυτταροκινών στα T κύτταρα. Οι συνδιεγέρτες και οι κυτταροκίνες δρουν συντονισμένα με την αναγνώριση του αντιγόνου από τον TCR, ώστε να διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των T κυττάρων. Στην περίπτωση αυτή το αντιγόνο είναι το σήμα 1 και οι συνδιεγέρτες και οι κυτταροκίνες το σήμα 2 για την ανάπτυξη της T κυτταρικής ανοσίας.

Αντιγόνα που αναγνωρίζονται από B λεμφοκύτταρα

Τα B λεμφοκύτταρα χρησιμοποιούν αντισώματα συνδεδεμένα με την κυτταρική μεμβράνη για να αναγνωρίσουν μια τεράστια ποικιλία αντιγόνων, που περιλαμβάνει πρωτεΐνες, πολυσακχαρίτες, λιπίδια και μικρομοριακές χημικές ουσίες. Τα αντιγόνα αυτά μπορεί να εκφράζονται στις επιφάνειες των μικροοργανισμών (π.χ. αντιγόνα του καψιδίου ή του φακέλου) ή να βρίσκονται σε διαλυτή μορφή (π.χ. εκκρινόμενες τοξίνες). Τα B κύτταρα, απαντώντας σε αντιγόνα και σε άλλα σήματα, διαφοροποιούνται σε κύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα (Κεφάλαιο 7). Τα αντισώματα που εκκρίνονται εισέρχονται στην κυκλοφορία και στα υγρά των βλεννογόνων, και προσδένονται στα αντιγόνα με αποτέλεσμα την εξουδετέρωση και εξάλειψή τους. Οι αντιγονικοί υποδοχείς των B κυττάρων και τα αντισώματα που εκκρίνονται, συνήθως αναγνωρίζουν αντιγόνα στη φυσική τους διαμόρφωση, χωρίς να απαιτείται επεξεργασία ή παρουσίαση από ένα εξειδικευμένο σύστημα. Δεν υπάρχει επίσης καμία προφανής απαίτηση για ένα εξειδικευμένο πληθυσμό APCs που θα παρουσιάσει τα αντιγόνα στα παρθένα B κύτταρα. Επομένως, η αναγνώριση του αντιγόνου από τα B κύτταρα φαίνεται να είναι πολύ λιγότερο ρυθμιζόμενη απ’ ό,τι αυτή από τα T λεμφοκύτταρα. Εφόσον η ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων γίνεται στα περιφερικά λεμφικά όργανα, όπως ο σπλήνας και οι λεμφαδένες, θα πρέπει να υπάρχουν μηχανισμοί για τη σύλληψη μικροοργανισμών ή ακόμα και μη μικροβιακών ξένων αντιγόνων ποικίλης χημικής συστάσεως, σε αυτά τα όργανα. Είναι φανερό ότι, αν υπάρχουν τέτοιοι μηχανισμοί, πρέπει να διατηρούν τα αντιγόνα στη φυσική τους διαμόρφωση και να τα καθιστούν διαθέσιμα στα B λεμφοκύτταρα. Ωστόσο λίγα μόνο γνωρίζουμε σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο τα B λεμφοκύτταρα τα ειδικά για ένα συγκεκριμένο αντιγόνο (τα οποία είναι εξίσου σπάνια όπως τα T κύτταρα τα ειδικά για ένα πεπτιδίο) βρίσκουν το αντιγόνο αυτό στα λεμφικά όργανα.

Τα πλούσια σε B κύτταρα λεμφοζύδια των λεμφαδένων και του σπλήνα, περιέχουν ένα πληθυσμό κυττάρων που ονομάζονται λεμφοζυδιακά δένδριτικά κύτταρα (follicular dendritic cells, FDCs), η λειτουργία των οποίων είναι να παρουσιάζουν αντιγόνα σε ενεργοποιημένα B κύτταρα. Τα λεμφοζυδιακά δένδριτικά κύτταρα χρησιμοποιούν αφενός τους Fc υποδοχείς τους για να προσδένουν αντιγόνα που είναι επικαλυμμένα από αντισώματα, και αφ’ ετέρου τους υποδοχείς τους για την πρωτεΐνη C3d του συμπληρώματος για να προσδένουν αντιγόνα με προσκολλημένο συμπλήρωμα. Τα αντιγόνα αυτά αναγνωρίζονται από ειδικά B λεμφοκύτταρα στη διάρκεια των χυμικών ανοσοαπαντήσεων, και λειτουργούν κυρίως για να επιλέξουν υψηλής συγγένειας B κύτταρα. Η διαδικασία αυτή θα συζητηθεί στο Κεφάλαιο 7.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Η επαγωγή των ανοσοαπαντήσεων κατά των πρωτεϊνικών αντιγόνων των μικροοργανισμών εξαρτάται από ένα εξειδικευμένο σύστημα για την πρόσληψη και την παρουσίαση των αντιγόνων αυτών ώστε να αναγνωρισθούν από τα σπάνια παρθένα T κύτταρα που είναι ειδικά για το κάθε αντιγόνο. Οι

μικροοργανισμοί και τα αντιγόνα τους που εισέρχονται στον οργανισμό μέσω των επιθηλίων προσλαμβάνονται από επαγγελματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs), κυρίως τα δενδριτικά κύτταρα, που βρίσκονται στα επιθήλια, και στη συνέχεια μεταφέρονται στους επιχώριους λεμφαδένες ή προσλαμβάνονται από τα APCs των λεμφαδένων και του σπλήνα. Τα πρωτεϊνικά αντιγόνα των μικροοργανισμών παρουσιάζονται από τα APCs στα παρθένα T λεμφοκύτταρα που επανακυκλοφορούν διαμέσου των λεμφικών οργάνων.

➤ Η παρουσίαση των πεπτιδίων που προέρχονται από πρωτεϊνικά αντιγόνα γίνεται από μόρια που κωδικοποιούνται από το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC).

➤ Οι πρωτεΐνες του εξωκυττάριου περιβάλλοντος που φαγοκυτταρώνονται από τα APCs, αποικοδομούνται πρωτεολυτικά μέσα στα κυστίδια των APCs και τα πεπτίδια που παράγονται συνδέονται στις αύλακες των νεοσυνθεθειμένων μορίων MHC τάξης II. Τα μόρια MHC τάξης II αναγνωρίζονται από τα CD4, και γι αυτό τα CD4⁺ βοηθητικά T κύτταρα είναι ειδικά για τα πεπτίδια που προέρχονται κυρίως από εξωκυττάρια πρωτεΐνες και συνδέονται με μόρια MHC τάξης II.

➤ Οι πρωτεΐνες που παράγονται από μικροοργανισμούς που ζουν στο κυτταρόπλασμα των μολυσμένων κυττάρων, ή που μπαίνουν στο κυτταρόπλασμα από φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς, αποικοδομούνται από κυτταροπλασματικές πρωτεϊνάσες και συνδέονται στις αύλακες των νεοσυνθεθειμένων μορίων MHC τάξης I. Τα μόρια MHC τάξης I αναγνωρίζονται από τα CD8, και εξαιτίας αυτού τα CD8⁺ κυτταρολυτικά T λεμφοκύτταρα είναι ειδικά για πεπτίδια που προέρχονται από κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες και συνδέονται με μόρια MHC τάξης I.

➤ Ο ρόλος των μορίων MHC στην παρουσίαση των αντιγόνων εξασφαλίζει ότι τα T κύτταρα βλέπουν μόνο πρωτεϊνικά αντιγόνα συνδεδεμένα με κύτταρα, και ότι ο κάθε τύπος T κυττάρων (βοηθητικά ή κυτταρολυτικά) θα αποκριθεί στον τύπο του μικροοργανισμού που μπορεί να καταπολεμήσει καλύτερα.

➤ Οι μικροοργανισμοί ενεργοποιούν τα APCs ώστε να εκφράσουν μεμβρανικές πρωτεΐνες (που ονομάζονται συνδιεγέρτες) και να εκκρίνουν κυτταροκίνες οι οποίες προσφέρουν σήματα που λειτουργούν συντονισμένα με τα αντιγόνα ώστε να διεγείρουν τα ειδικά T κύτταρα. Η απαίτηση γι αυτά τα δεύτερα σήματα εξασφαλίζει ότι τα T κύτταρα θα αποκριθούν σε αντιγόνα μικροοργανισμών και όχι σε αβλαβείς, μη μικροβιακές ουσίες.

➤ Τα B λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν πρωτεϊνικά αλλά και μη πρωτεϊνικά αντιγόνα στη φυσική τους διαμόρφωση. Δεν είναι γνωστό αν ένα εξειδικευμένο σύστημα παρουσίασης αντιγόνου είναι απαραίτητο για την επαγωγή των B κυτταρικών απαντήσεων. Τα λεμφοζυδιακά δενδριτικά κύτταρα (FDCs) παρουσιάζουν αντιγόνα στα B κύτταρα των βλαστικών κέντρων και επιλέγουν τα υψηλής συγγένειας B κύτταρα στη διάρκεια των χυμικών ανοσοαπαντήσεων.