

Rahaf Zyoud

Lec 3

# Antigen Structure, Processing and Presentation

A Presentation by

Dr. Muna Oqal

Assistant professor, Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical  
Technology

College of Pharmaceutical Sciences, Hashemite University

التفريع من فيديو محاضرات الدكتورة

ايام الاونلاين

لا تنسو زيارتنا  
دمتكم  
الله يرحمه من

# Objectives

- Definition of antigens and epitopes
- Types and sources of antigens
- Antigen processing and presentation
- The roles of Major Histocompatibility Complex (MHC)
- Discuss the role of antigen presentation in generating immunity

# Definitions

- **Antigen:** ال antigen عبارة عن مادة قادرة على تحفيز

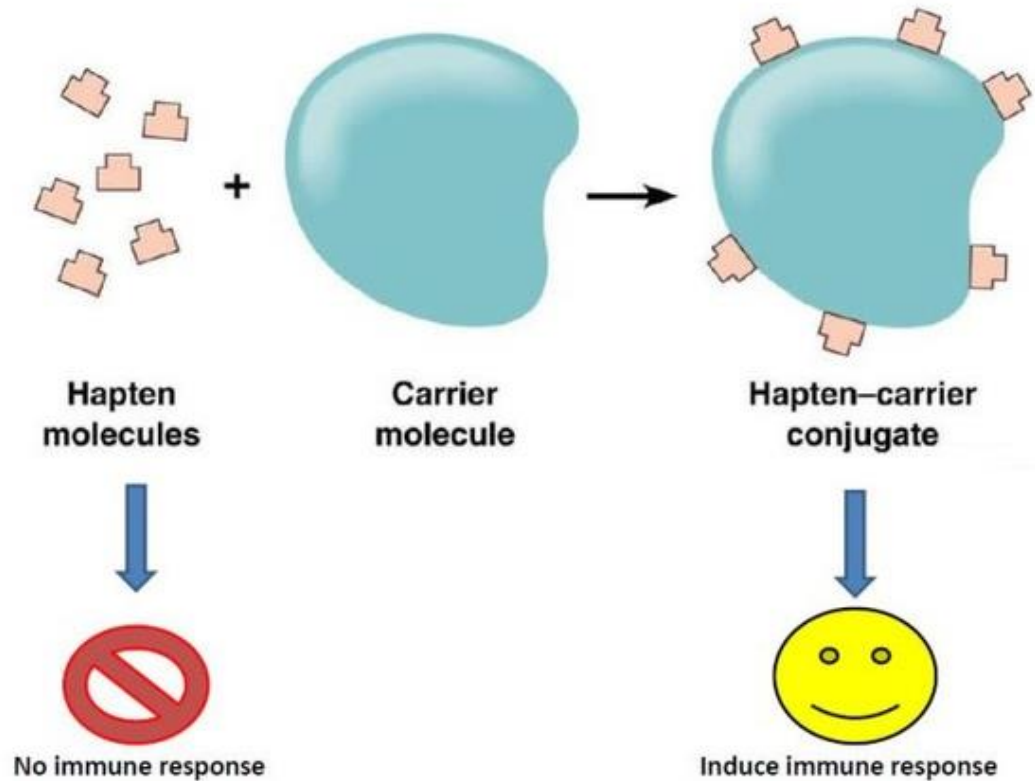
is any substance that causes your immune system to prompt the generation of antibodies

- **Immunogen:** ال immunogen بتشبه ال antigen

a stimulus that produces a humoral or cell-mediated immune response

- **Haptens:**

Low molecular weight substances, these substances not immunogenic by itself, if it couples to a larger carrier molecule (albumin, globulins), they become immunogenic



ال hapten عبارة عن low molecular weight substances وهو لحاله ما بقدر يحفز الجهاز المناعي، هو يحتاج carrier (glubilin, albumin etc...) ويكون حجمه كبير طبعا، فبمجرد الارتباط رح يصير في immun respond

# Definitions

- Antigens can be proteins, polysaccharides, conjugates of lipids with proteins (lipoproteins) and glycolipids.
- An antigen may be a foreign substance from the environment such as chemicals, bacteria, viruses, or pollen
- An antigen may also be formed within the body, as with bacterial toxins or tissue cells

هسا ال antigen هو foreign substabce (اهاز المناعي اذا هاجم antigen اصلا موجود بالجسم بقرن عند الشخص autoimmun disease) وهذا ال antigen يكون جاي ,bactira,chemicals,viruse ,  
(بتشوف الناس بوقت الربيع بصير عندها تحسس بسبب ال pollen المنتشر بالجو) pollen  
هسا بال 2019 ثارت حادثه تسمم من شاورما بمجل بعين الباشا حيث الناس اكلت من الشاورما الي ملوئه  
بالبكتيريا فلما اكلو من الشاورما البكتيريا الي دخلت عملت antigen من ال toxin الي طلعتة داخل الجسم  
مرات يكون تصنيع ال antigen بصير منوالجسم واشهر مثال هو ال virus حيث بؤمر الخليه انها تطلع  
ال antigen واي اشئ بده اياه

# Definitions

بهمل immun respond لحاله بدون اي  
مساعد وبالعدة الهم high molecular  
weigh

## • Complete Antigen or Immunogen

- Posses antigenic properties denovo, i.e. there are able to generate an immune response by themselves.
- High molecular weight (more than 10,000)
- May be proteins or polysaccharides

## • Incomplete Antigen or Hapten → تحتاج carrier

- These are the foreign substance, usually non-protein substances ممكن الاقي اشئ يكون protien substance
- Unable to induce an immune response by itself, they require carrier molecule to act as a complete antigen.
  - Serum Protein such as Albumin or Globulin.
- Low Molecular Weight (Less than 10,000)

# Properties that make molecules more effective antigens include:

الخصائص الموجودة بالantigen لاحكي انه effective antigen

اول اشئ الforignness يعني الجسم ما تعرف على هاي الantigen ابدا من قبل (كاني بحكي naive lymphocyte) فلما يكون first exposure يعني الrespond رح تكون اعلى

- 1. Foreignness:** foreignness means substances that never contact with lymphocytes in embryo period.
- 2. Stable molecules,** ie, molecules that assume and maintain a definite shape.
- 3. Larger molecules** with molecular masses between 5000 and 100,000 daltons.
- 4. Molecules** that are structurally **complex**, with distinctive shapes and novel subunit combinations
- 5. Route of administration:** Parenteral routes are more immunogenic to oral route

الantigen كل ماكان stabel اكثر كانت الrespond احسن فاذا كان الantigen بضل يعمل conformation (تحور)مارح يعمل

الrespond جيده

اذا كانت low molecular weigh مارح تكون قادره على انها تعمل immun system لل induction فكل ما كانت اكبر كانت احسن ويرضه كل كان شكل الmolecule مختلف (unique)كان complex اكثر

الparental route اكثر طريقة رح تسبب الrespond عاليه جدا (الvaccin بالعاده يعطوهم im)

# Antigenic Determinants-epitopes

- **Epitope** is immunologically active regions of an immunogen (or antigen) that binds to antigen-specific membrane receptors on lymphocytes or to secreted antibodies. It is also called **antigenic determinants**.

هسا ال abtigen ككل مش هو المسؤول عن  
انتج ال antigen في جزء داخله هو  
المسؤول وهو ال antigenic  
determinant epitop  
وال epitop تتأثر بالحراره  
ال epitop يتزوج لل specific  
membrane antigenic receptor  
بال lymphocyte حتى تخليها تصنع  
ال antibody

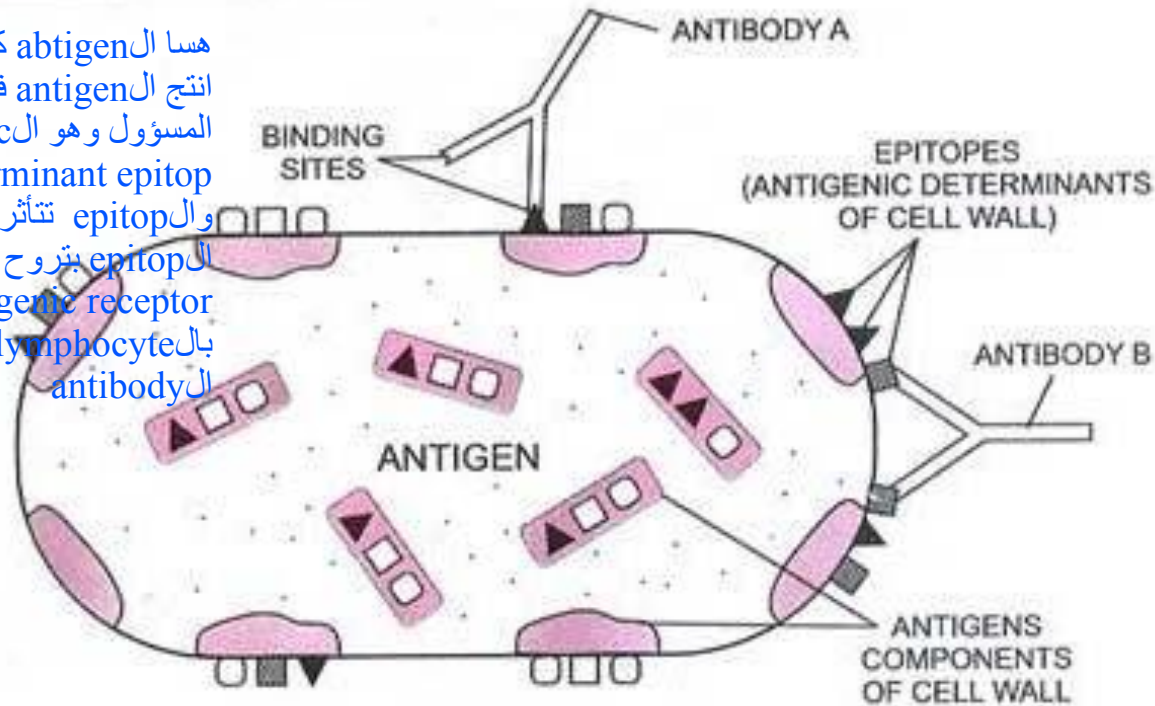


Diagram showing an antigen with epitopes (antigenic determinants).  
Two attached antibodies are also shown.\

# Determinants of Antigenicity

- The whole antigen does not evoke immune response and only a small part of it induces B and T cell response.

epitope

- The small area of chemical grouping on the antigen molecule that determines specific immune response and reacts specifically with antibody

تعريف ال epitope او (antigenic determinant)

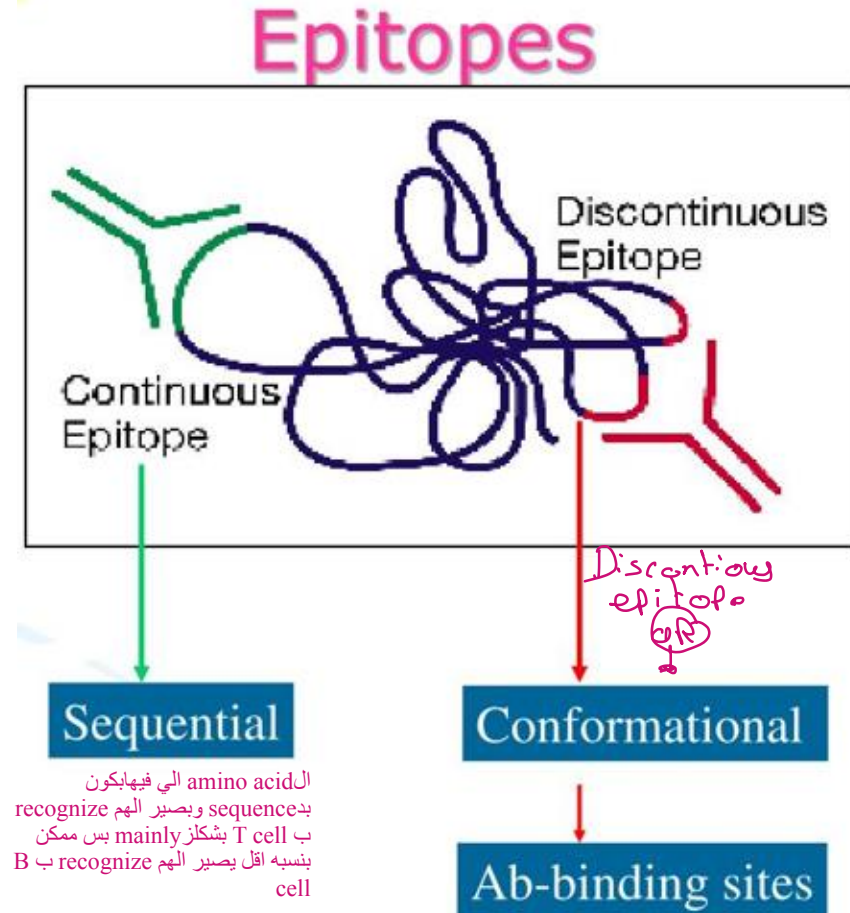
# Antigenic Determinants-epitopes

- The body recognizes antigens by the three-dimensional shapes or regions called antigenic determinants or epitopes. Sites on or within antigen with which antibodies react

- 2 types of antigenic determinants

1. **Conformational determinants:** amino acid residues that aren't in a sequence but become spatially juxtaposed in the folded protein. They are recognized by B cells or antibody.

2. **Sequential (or linear) determinants:** They are mainly recognized by T cells, but some also can be recognized by B cells.



amino acid ال فيها يكون  
sequence وبصير الهم  
ب T cell بشكلز mainly بس ممكن  
بنسبه اقل بصير الهم recognize ب B cell

هما (ال) amino acid  
فيها زي مو شافين بالصوره هما مش  
جاين على خط واحد وبصير الهم recognized من  
ال Antibody وال B cell ( اصلا ال B cell  
بتحول ل plasma cell ال عندها القدره على انتاج  
ال antibody)

# Chemical Nature of Antigens

باختلاف نوع ال antigen رح تختلف قوته

ال protein antigen بكونو اكثر اشي موجودين ك  
immunogen وهممكن الاقي protien لحاله او مرتبط مع  
lipid(lipoprotien) او مع saccharide(glycoprotien)

## • Proteins

- The vast majority of immunogens
- Pure proteins or glycoproteins or lipoproteins.
- Very good immunogens.

## • Polysaccharides

- Pure polysaccharides and lipopolysaccharides are good immunogens.

## • Nucleic Acids مسن قوی کثیر ک immunogenic →

- Poorly immunogenic.
- Become immunogenic when single stranded or when complexed with proteins. یعنی زادت ل M.W →

## • Lipids

- Non-immunogenic, although they may be haptens.

# Types of Antigens

- **Exogenous antigens** → Bacteria, viruses...etc
- **Endogenous antigens**
- **Autoantigens**

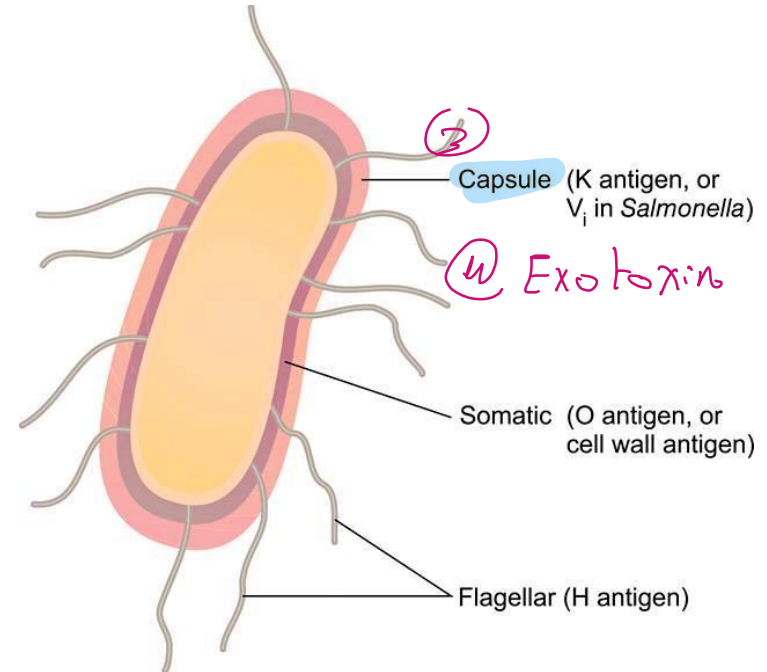
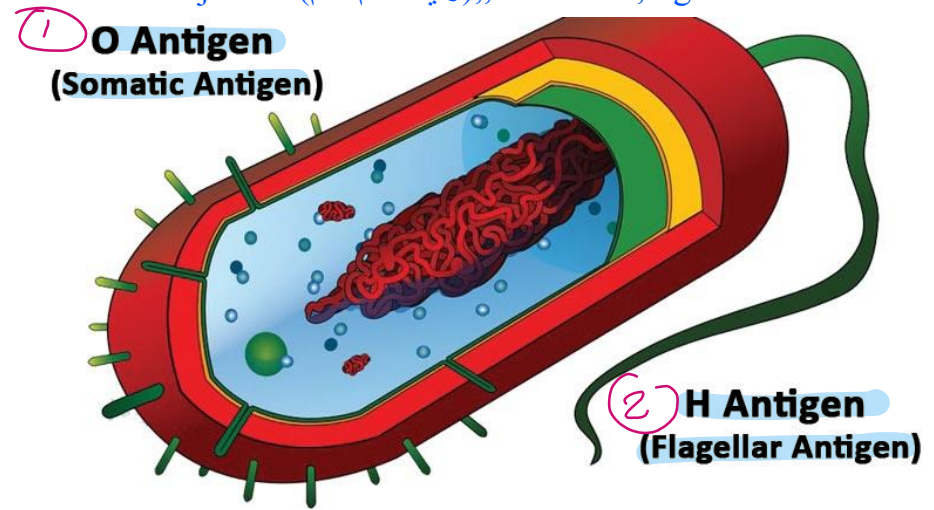
# 1. Exogenous Antigens

بدخل الجسم من ممكن عن طريق  
injection (زى تسمم الدم), inhalation, ingestion

- Exogenous antigens are antigens that have entered the body from the **outside**, for example by **inhalation, ingestion, or injection**

## A. Bacterial antigens:

- Antigens related to bacterial cells: Somatic antigen (O), Capsular antigen, Flagellar Ag (H), etc
- Antigen secreted by bacteria: for ex Exotoxins



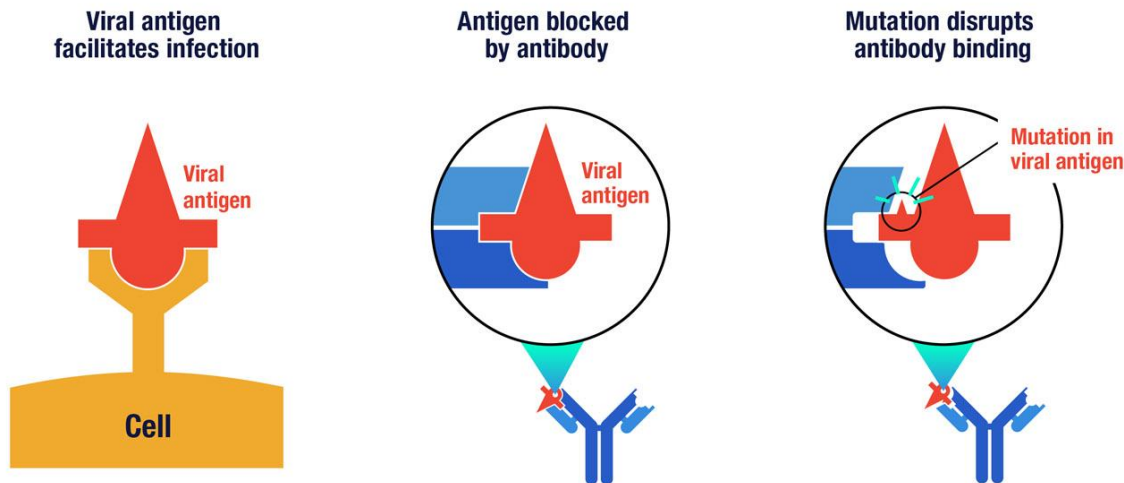
# 1. Exogenous Antigens

الفيروسات تدخل الجسم ويعمل بالfluid circulation وبعد ذلك يصير الـ phagocyte من الـ trapped

## B. Viral antigens:

- These antigens enter the body or system and start circulating in the body fluids and are trapped by the **APCs** (Antigen processing cells such as macrophages, dendritic cells, etc.)
- The uptake of these exogenous antigens by APCs is mainly mediated by phagocytosis

### Viral mutations may reduce the effectiveness of antibodies



الفيروسات يمكن أن تعمل  
تقلل من فعالية الأجسام المضادة  
(التي تتغير) antibody  
(COVID19) وهيئة الـ vaccin ببطء  
يستغل منيخ

# 2. Endogenous Antigens

- Endogenous antigens are antigens that have been generated within cells as a result of normal cell metabolism, or because of viral or intracellular bacterial infection
- **Human tissue antigens:**
  1. **Blood group antigens:** A, B and Rh antigens
  2. **Histocompatibility antigens:** Glycoprotein molecules on all nucleotide cells:
    - Major histocompatibility complex antigens (MHC)
      - class 1
      - class 2
      - Human leucocyte antigen (HLA)
  3. **Cells infected with viruses**
- Some antigens start out as exogenous antigens, and later become endogenous (for example, intracellular viruses)

حقيقتهم عنها

ABO blood group system

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in Plasma	Anti-B	Anti-A	None	Anti-A and Anti-B
Antigens in Red Blood Cell	A antigen	B antigen	A and B antigens	None

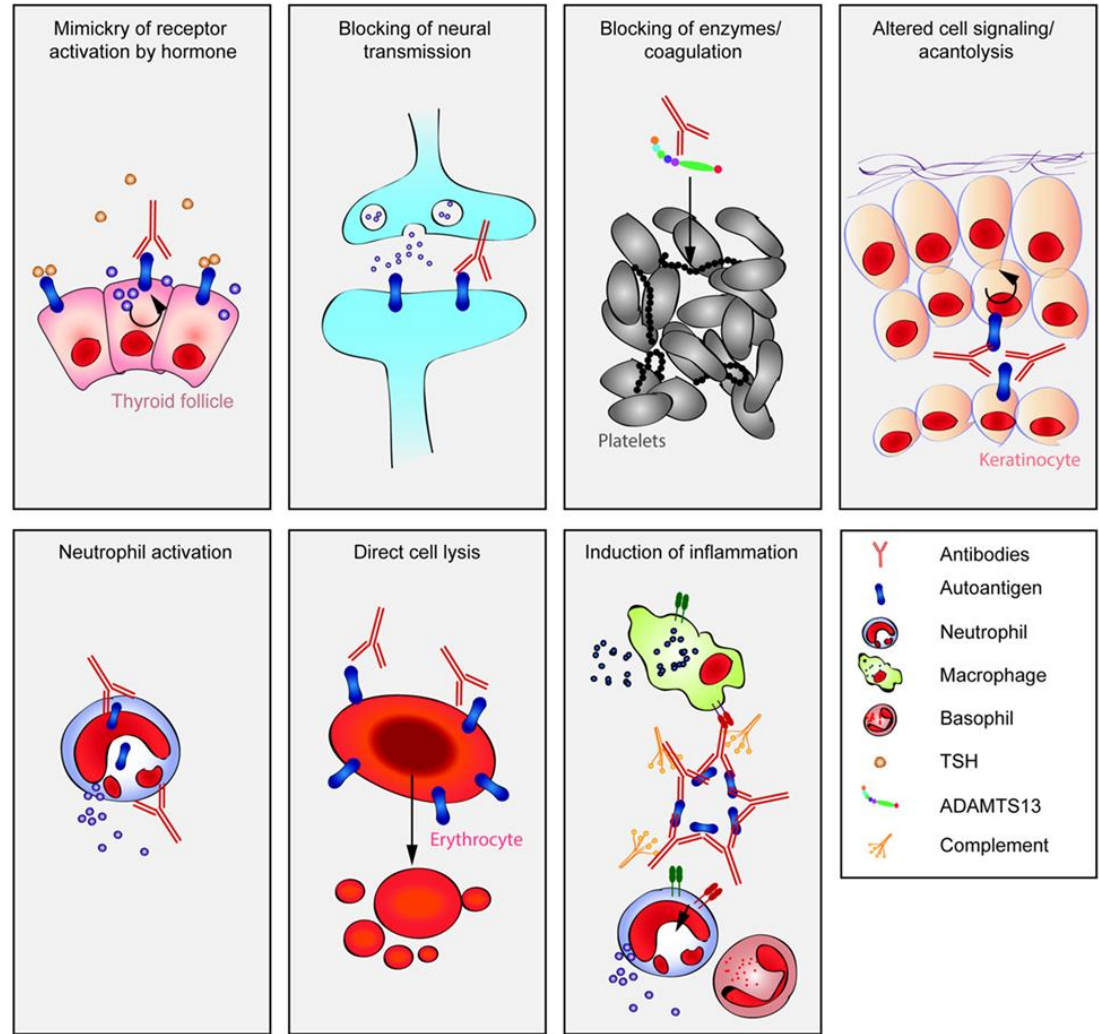
ال AB تعتبر مستقبل عام لانه ما عنده anti A ولا Anti B وال O تعتبر مانح عام (ما يستقبل دم من غير فصيله)

HMC بتحدد التوافق بين ال antigen بين الاشخاص الي بدهم يعملو زرع للاعضاء لانهم ما بدهم يصير رفض مناعي كبير اشهر مثال المغنيه سيلينا غوميز لما صاحبته تبرعت لها بكلية ومش خدا من اهلها

# 3. Autoantigens

هسا اذا الجسم تعرف على احد ال protien الموجوده بالجسم (ممكن تكون DNA, RNA) على انها foreign substance رح تصير مشكله كبيره لانه الجهاز المناعي رح يهاجمهم ويدمرهم

- An autoantigen is usually a normal protein or complex of proteins (and sometimes DNA or RNA) that is **recognized** by the immune system of patients suffering from a specific autoimmune disease
- These antigens under normal conditions, not be targeted of the immune system, but due to mainly genetic and environmental factors, the normal immunological tolerance for such an antigen has been lost in these patients



امثله في الحمايا اللي تبير من ال Autoimmun disease [حالت ازيم بس لتندگروم] ما بعوت انا حفظ بس اقر ادم

# Superantigens (SAgs)

antigen هذول بعملو استجاباه مناعية خارقة حيث انهم رح يعملو non-specific activation  
multiple clones of T cell ل poly clonal T cell activation وينتج عنها massive  
cytokine release واشهر مثال هو التسمم من الغذاء لانه الي تسمم مره مارح ياخذ مناعه منه وعشان  
memory cell فكل كان ال activatoin لل T cell اكبر كان انتاج ال cytokin ومع  
sytemic toxicity فيه رح بصير فيه الزيادة الكبيره

- **SAgs** are a class of antigens that result in excessive activation of the immune system. Specifically it causes:
  - non-specific activation of multiple clones of T-cells (polyclonal T cell activation) resulting in massive cytokine release.
- They are active at very low concentration causing release of large amounts of cytokines
- The massive T-cell activation and release of large amounts of cytokines cause **systemic toxicity**
- It **does not** lead to acquired immunity i.e no memory
- SAgs are produced by some pathogenic viruses and bacteria most likely as a defense mechanism against the immune system

# Superantigens (SAgs)

- **Conventional T-dependent antigen,**
  - only a **small fraction** (1 in  $10^4$  -  $10^5$ ) of the T cell population is able to recognize the antigen and become activated (monoclonal/oligoclonal response).
- **Superantigens**
  - Polyclonally activate a **large fraction** of the T cells (up to 25%).
  - Examples of superantigens **Bacterial toxins** include:
    - Staphylococcal enterotoxins (food poisoning),
    - Staphylococcal aureus toxic shock syndrome toxin (TSST)
    - Staphylococcal exfoliating toxins (scalded skin syndrome) and
    - Streptococcal pyrogenic exotoxins (shock).

# Requirement of T Cells Response

- 1. T cells present mainly in lymph and lymphoid organs,** however, microbes usually enter through epithelial cells (like skin, respiratory sys, alimentary track..etc) where T cells number is very low. According, microbial antigens needs to be transported to lymph nodes to enhance chances of encounter with T cells.
- 2. T cells can not interact with complex microbial antigen,** antigens need to be captured, processed, and then **presented for T cells** in a specific way in order to allow interactions
- 3. T cells respond only to protein antigens** and not to other types of **chemical antigens.**

هسا ال T cell موجوده بال lymphoid organ وعشان يدخل ال antigen لازم يدخلها مع ال lymph وال T cell عددها قليل بس بمجرد خول ال antigen رح يجي عدد كبير منها للمكان بس لازم ال antigen يصير peptide عشان يصير ال presentation لتشتغل عليها ال T cell وال T cell تتعامل مع ال protien antigen فقط فلو كان اي chemical ثاني مارح تشتغل عليه

# Antigen Presenting Cells (APC)

هاي الخلايا الي رح تعمل presentation  
للantigen زي dendritic cell  
والmacrophages. وال B cell وهنزل  
يكون professional ويكون عندهم Class  
MHC 2 وفي كمان non professional

## Antigen presenting cells

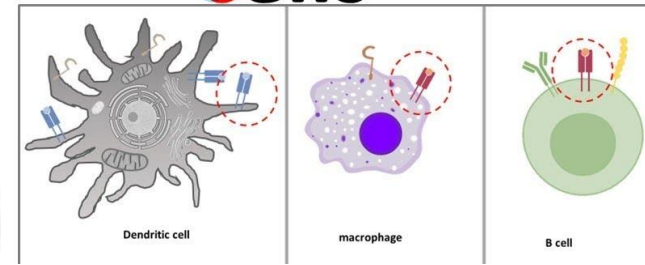
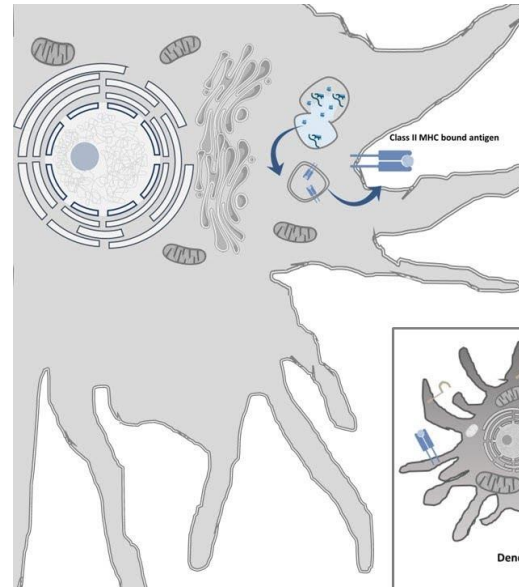
- A group of immune cells, whose role is to take up, process and present antigenic peptides to T cells.

- **Professional APC:**

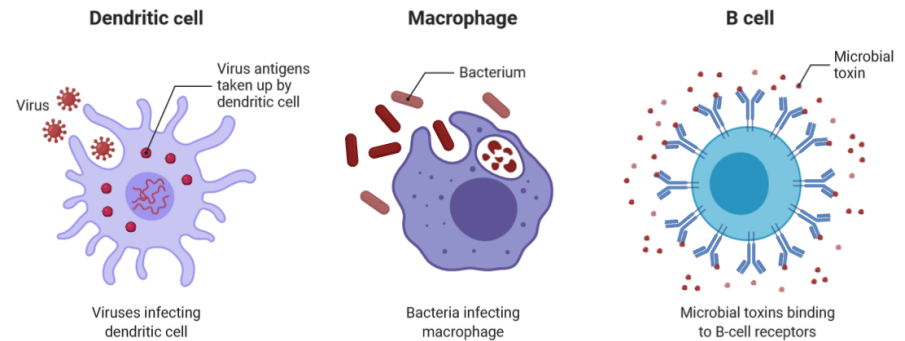
Macrophages, dendritic cells, and B cells, which can express MHC class II molecules

- **Non-professional APC:**

Other cell type capable of expressing MHC class II molecules eg. Endothelial cells, fibroblasts, activated T cell.



Different Types of Antigen Presenting Cells



# Major Histocompatibility Complex (MHC)

- **MHC molecules:**

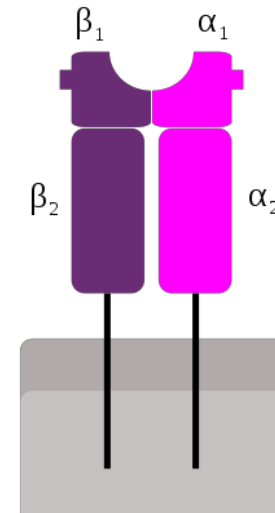
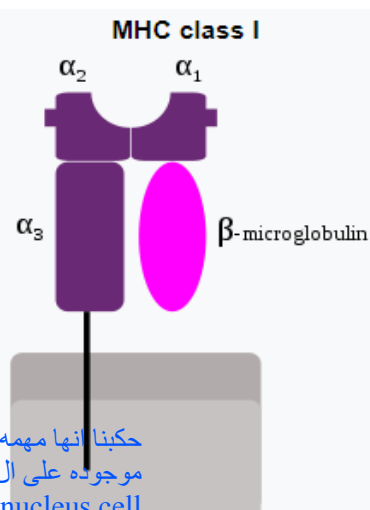
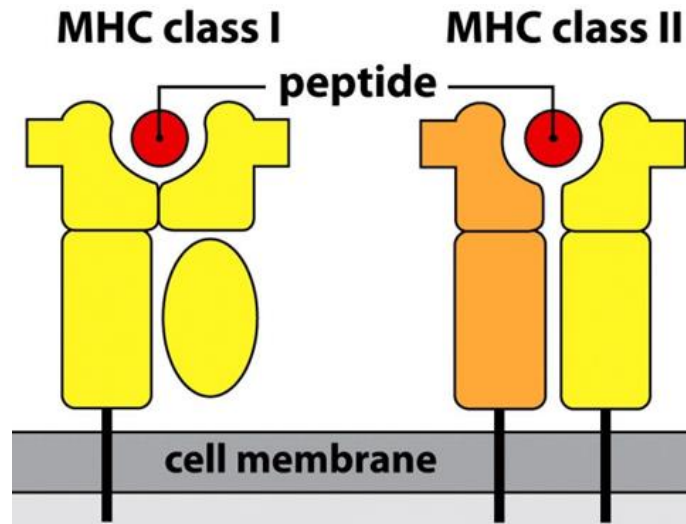
- ✓ are membrane proteins on APCs that displays peptide antigen for recognition by T cells.

- MHC molecules are the **principle** determinants of **acceptance** or **rejection** of tissue graft

- **Two main classes of MHC**

1. **MHC class I**

2. **MHC class II**



حكينا انها مهمه عشان نشوف التوافق المناعي للانسجة وهي عبارة عن transmembran بتكون موجوده على ال antigen presenting cell وبتكون class2 او بتكون موجوده على اي cell nucleus وهذا class1 ال function لل2 بتكون respon immun regulation حيث class 1 لل endogenous و class2 لل presenting antigen ويكون على macrophages وال dendritic ال B cell

# Major Histocompatibility Complex (MHC)

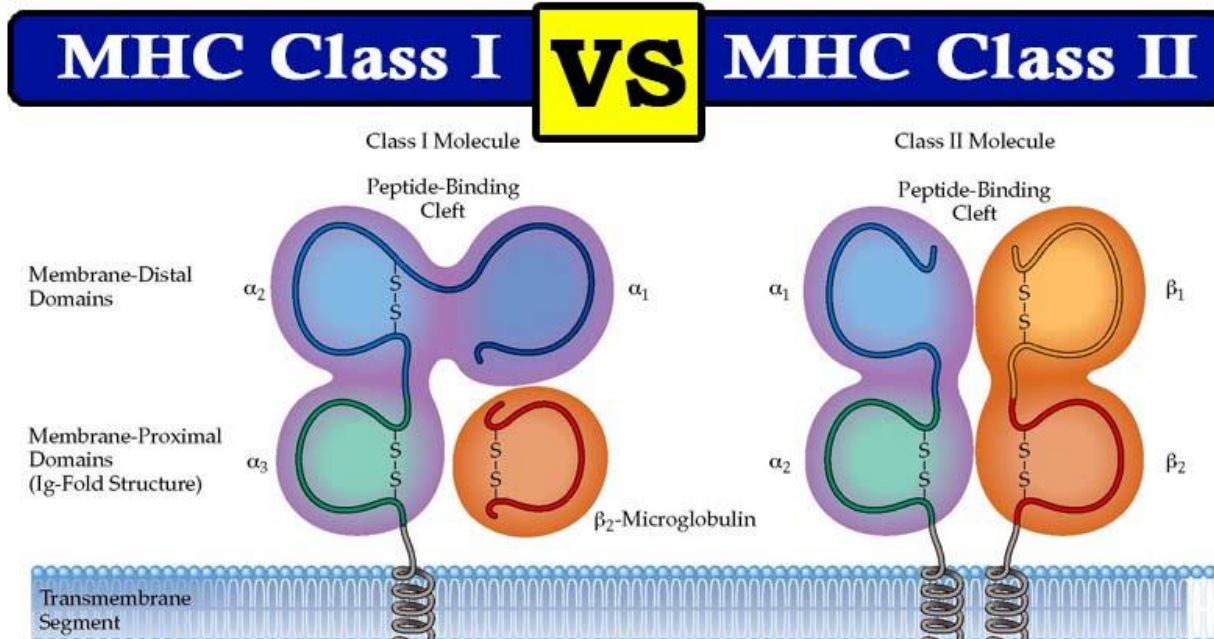
- MHC class I:**

حكيئا انه class I يكون بكل ال nuclated cell لانه  
 الviruse بامكانه يدخل على اي خليه فهي بتكون موجوده  
 لتقاومه

  - Function:** Regulation of immune responses to **intracellular** parasites (**endogenous antigens**) such as viruses
  - All cells** can be infected by viruses, therefore **all cells express** MHC class I
  - Structure:**  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ , and  $\beta_2$  macroglobulin
  - Contain a peptide binding cleft that accommodate **8-11 aa**
  - Necessary for **CD8+ T cells** activation (cytotoxic T cell)
- MHC class II:**

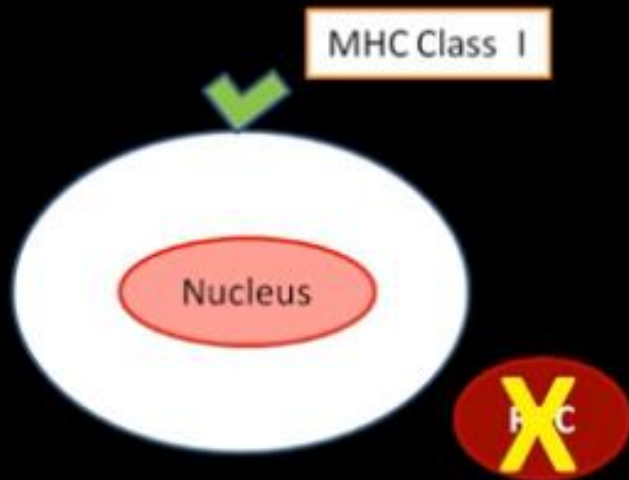
حكيئا انه ال exogenous antigen لازم بصير  
 ال processing لتتعرف عليه ال T cell

  - Regulation of immune responses to **exogenous antigens**, **few cells** are specialized to take up extracellular antigens, and so the distribution of MHC class II **expression is restricted** to APCs
  - Structure:** 2  $\alpha$  chains ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ) and 2  $\beta$  ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ )
  - Contain peptides binding cleft of **10-30** residues
  - Important for binding and activation of **CD4+ T cells**



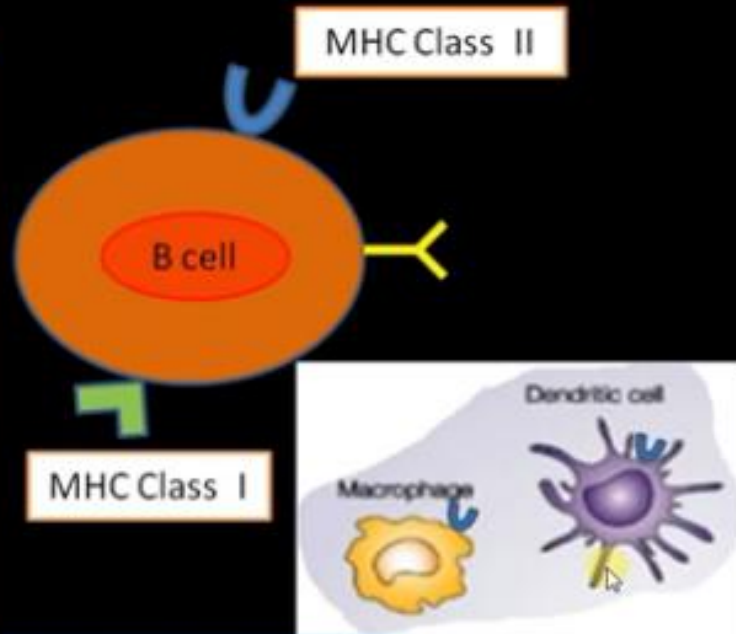
وجه المقارنة	MHC class I	MHC class II	الشرح المبسط
نوع الأنتيجين	داخلي (Endogenous)	خارجي (Exogenous)	الـ I يتعامل مع ما بداخل الخلية (فيروس)، والـ II مع ما تبتلعه من الخارج (بكتيريا).
مكان التواجد	جميع الخلايا (All nucleated cells)	خلايا APCs فقط	لأن أي خلية قد تُصاب بفيروس، لكن خلايا المناعة فقط هي من تبتلع الأجسام الغريبة.
نوع الخلية التائية	CD8+ T cells	CD4+ T cells	الـ I ينادي "الخلايا القاتلة" لتدمير الخلية المصابة، والـ II ينادي "الخلايا المساعدة" لتنسيق
التركيب البروتيني	$3\alpha + \beta_2$ microglobulin	$2\alpha + 2\beta$	الـ I يتكون من 3 قطع ألفا وواحدة بيتا، بينما الـ II متساوي بقطعتين من كل نوع.
سعة الأنتيجين	8 - 11 حمض أميني	10 - 30 حمض <sup>ة</sup>	تجويف الـ II أكبر وأكثر مرونة لاستيعاب قطع بروتينية أطول من

## Difference No: 1



### MHC Class I

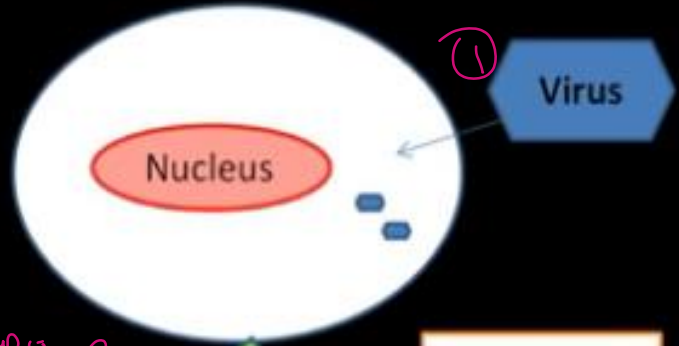
Present on the surface of all nucleated cells



### MHC Class II

Present on the surface of antigen presenting cells such as macrophages, B cells, dendritic cells etc.

# Difference No: 3



صوت ماریاد  
Processing

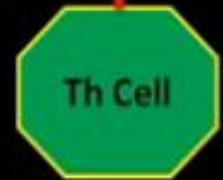
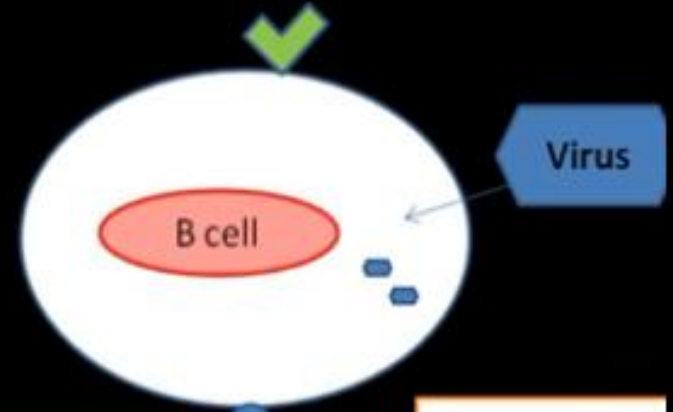


ماریاد presentation  
وادی complex  
سیروج لک surface  
کسان لک cell تهاجه



MHC Class I

Mainly interact with cytotoxic T cells



MHC Class II

Mainly interact with helper T cells

# Features of Peptides Binding to MHC Molecules

- MHC molecules present **antigenic peptides** on the surface of cells to be recognized by **specific T-cells**.
- Each MHC molecule displays one peptide at a time
- Peptides are acquired during intracellular assembly
- **Low affinity and broad specificity binding** so many different peptides can bind to the same MHC molecule, and even can bind self peptides
- **Very low off rate:** MHC display bound peptides long enough to be located by T cells
- **Stable expression of MHC molecules** require peptides displaying
- **MHC molecules bind only to peptides** (protein antigen) so T cells can **only** respond to protein antigens

# Steps in Antigen Preparation for T cells

- **Antigens must be prepared in order to be recognized by T cells**
  1. **TRANSPORT:** Antigen must be transported to lymph node for proper interaction with T cells رح ننقل الantigen للlymph nod
  2. **UPTAKE:** Access of native antigens and pathogens to intracellular pathways of degradation
  3. **DEGRADATION:** Limited proteolysis of antigens to peptides
  4. **ANTIGEN-MHC COMPLEX FORMATION:** Loading of peptides onto MHC molecules بعد ما يتكسر الantigen رح يروح للMHC ليعمل antigen-MHC. Complex
  5. **ANTIGEN PRESENTATION:** Transport and expression of peptide-MHC complexes on the surface of cells for recognition by T cells

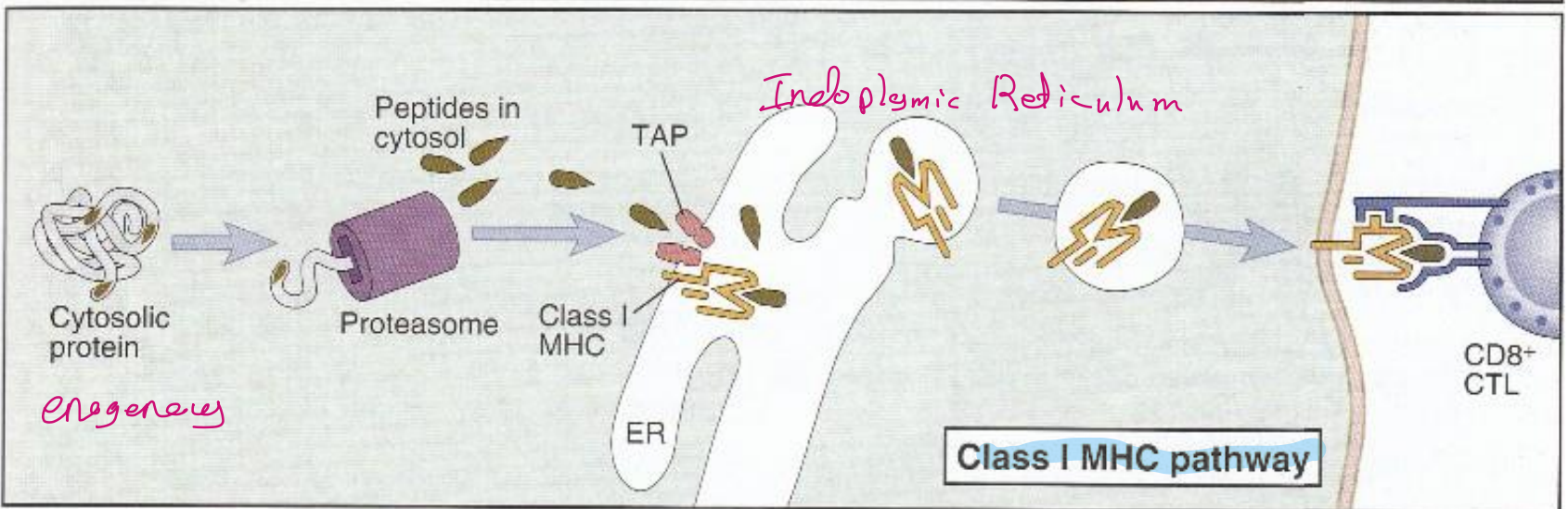
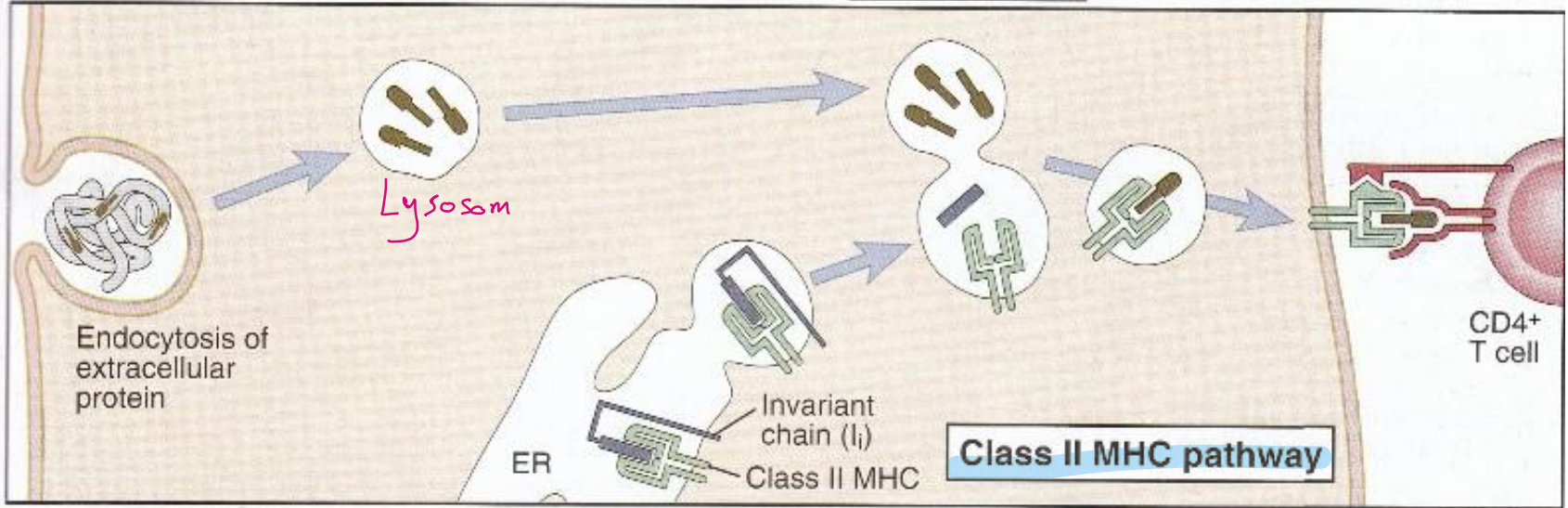
بعد ما بتكون الcomplex رح يطلع لبرا على سطح الخليه ليصير ال presentation وهيك بتتعرف عليه الT cell

Antigen uptake

Antigen processing

MHC biosynthesis

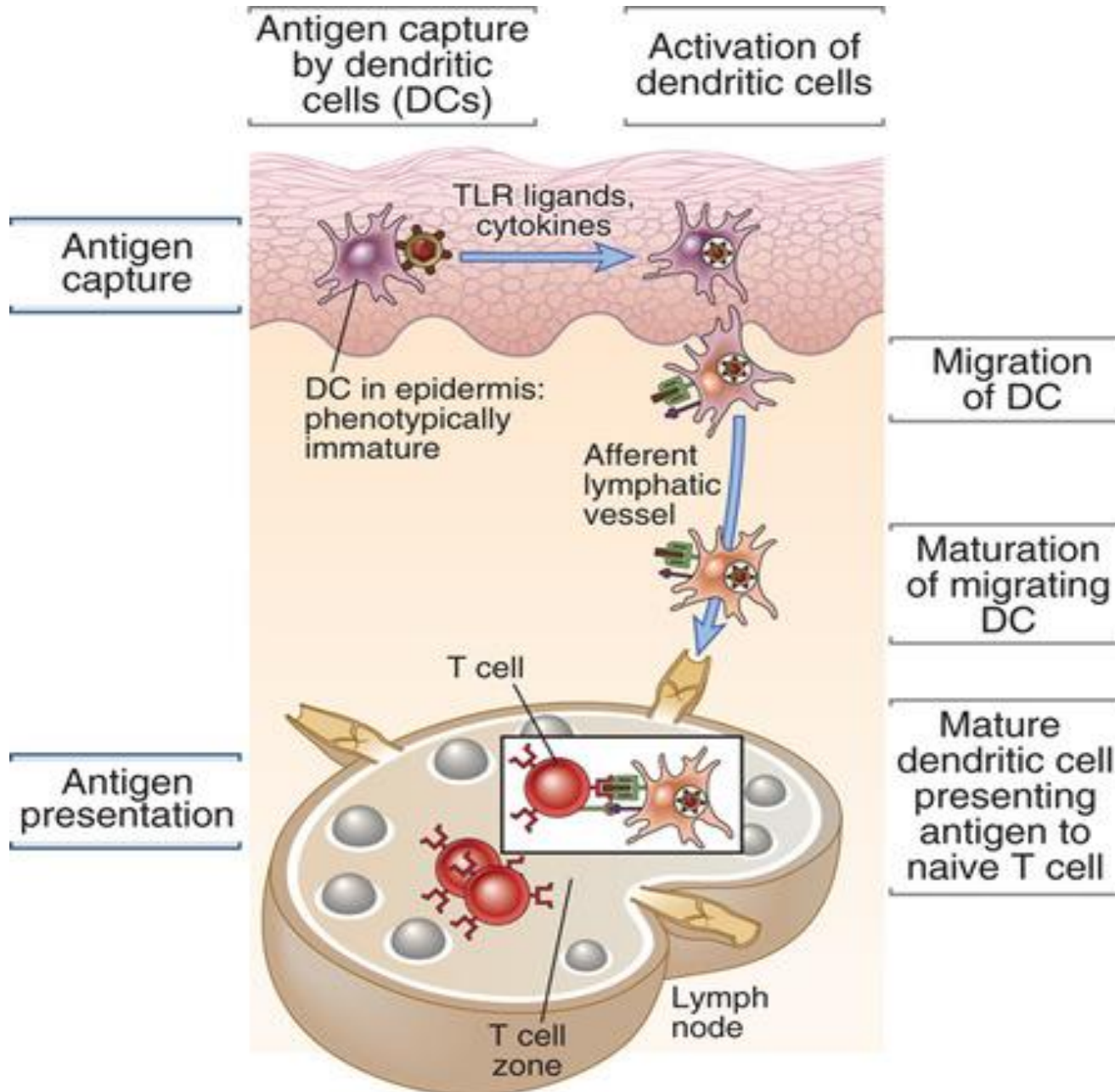
Peptide-MHC association



# 1. Antigen Capture and Transport to Lymph Node

- **Immature dendritic cells (DCs)** in the epithelium capture microbial antigens and leave the epithelium
- The DCs **migrate** to draining lymph nodes being attracted by chemokines produced in the nodes
- During their migration the DCs **mature**
- Once at the lymph nodes the DCs start the processing of presenting the antigen to T cells
- DCs at their maturation **express** different membrane proteins, for example **immature DCs express** surface receptors essential for **microbial** binding and capture, while **mature DCs express MHC** molecules necessary for antigen processing

ال immature dendritic cell موجوده بال epithelium اذا شافت microbial antigen بتروح تعمله capture وبعدها بتطلع من ال epithelium وبس تغادره تروح لاي مكان في draining lymph وتروح عن طريق ال attraction الي بصير من ال chemokin الي بصير الها production من ال lymph node وهاي صار الها migration وخلال ال migration رح يصير الها maturation وبعد ال maturation رح يتغير expression ل express to MHC عشان نمهد لعملية ال T cell processing



## 2. Uptake of Antigen

- The process of entering the antigens into the cells (mainly APCs) this is important for **exogenous** antigen processing, while **endogenous** antigens are already inside the cells.

- **Uptake by immature DCs**

- **Pinocytosis**: Liquid or small granule

- **Receptor-mediated endocytosis**

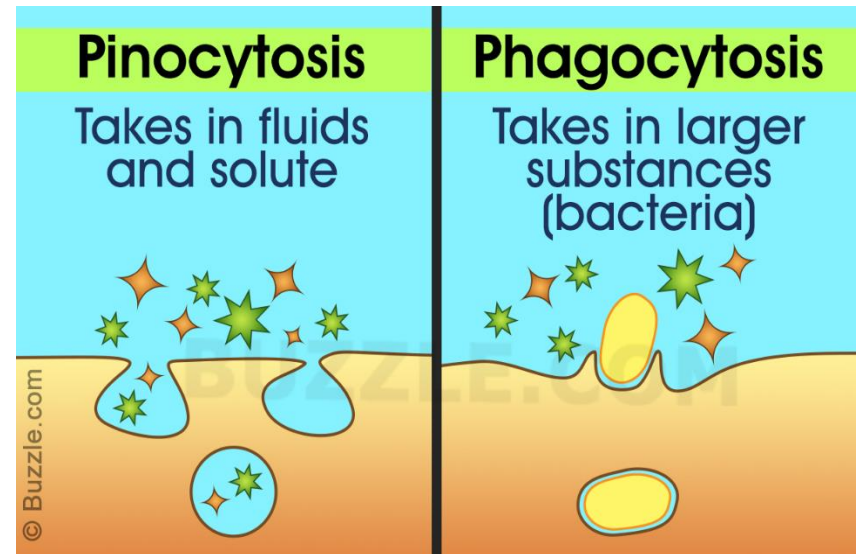
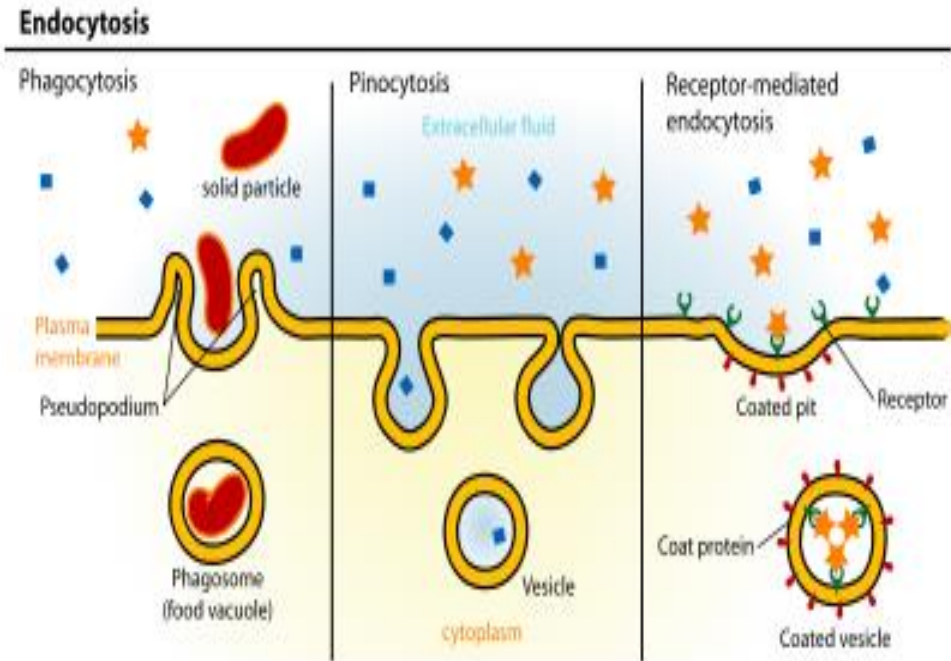
- **Phagocytosis**: Large molecular or microbe

- **Uptake by Macrophage**

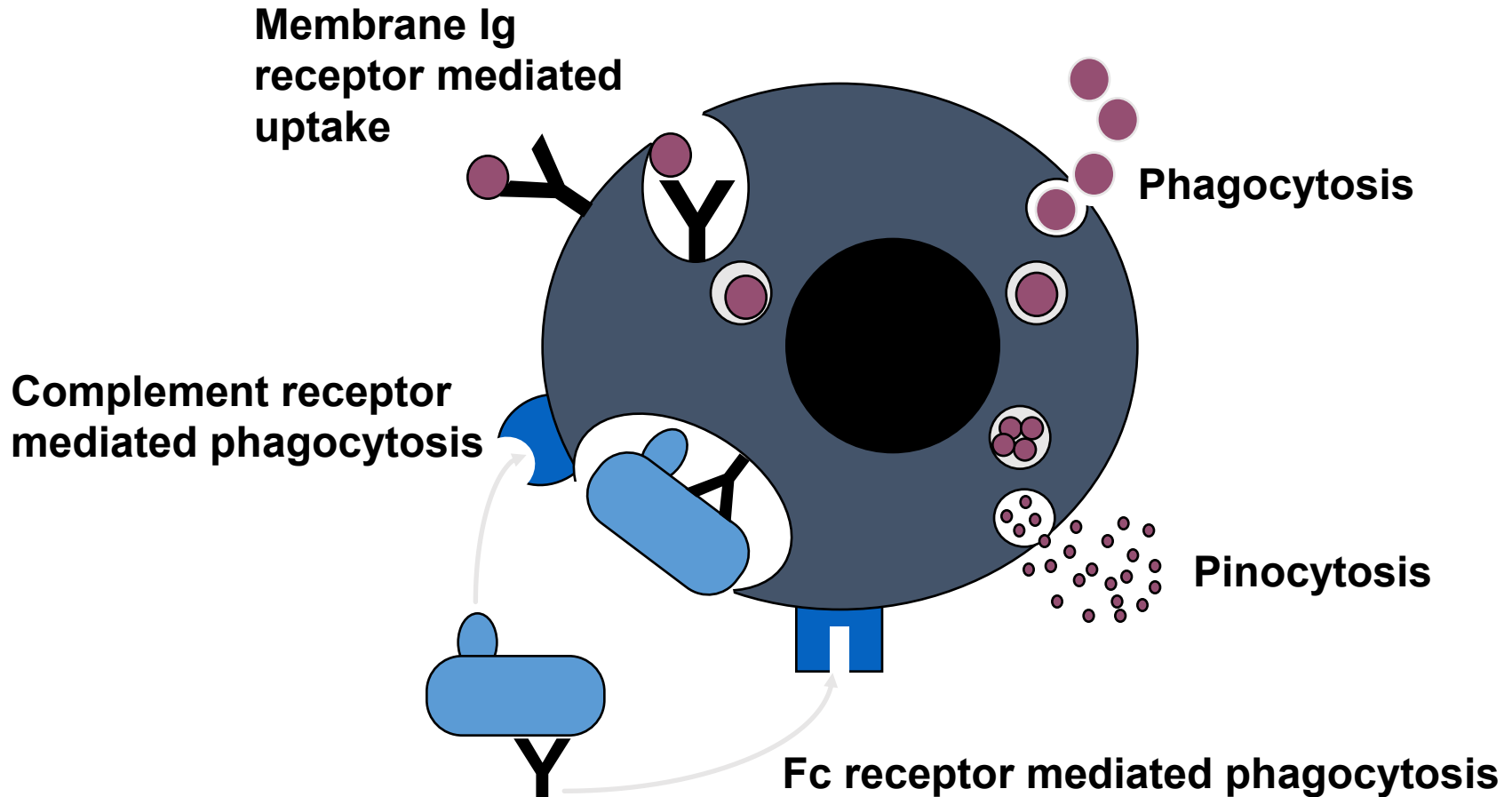
- **Phagocytosis**: Large solid or molecular complex

- **Pinocytosis**: Receptor-mediated pinocytosis

- **Endocytosis**: Low levels of particulate or soluble antigens



# Uptake of exogenous antigens



Uptake mechanisms direct antigen into intracellular vesicles for exogenous antigen processing

### 3. Antigen Processing

- Antigen processing must be processed in order to be recognized by T cells, require 2 main steps
  - Degradation of externally- or internally-derived antigen into short peptide sequences
  - Association of the peptide with MHC molecules

بعد ما يصير degradation سواء  
internally or externally رح يتحول  
ال antigen ل short peptide ليرتبط  
لل MHC ويكون ال complex

## 4. Antigen Presentation

CD8+ → CD4+

- The activation of T cells via T cell receptors, which specifically recognize antigenic peptide in association with either MHC class I or II molecules on the surface of APC.

الcomplex الي طلع للsurface على ال/CD4  
TD8 رح يرتبط ب Tcell وهيك صار activation  
للT cell

## 5. Antigen Recognition

- Antigens are recognized by and bind to:

### 1. B-cell receptors (BCR) :

- These are membrane-bound immunoglobulins (IgM and IgD) on B-cells
- BCRs can be secreted in plasma as antibodies

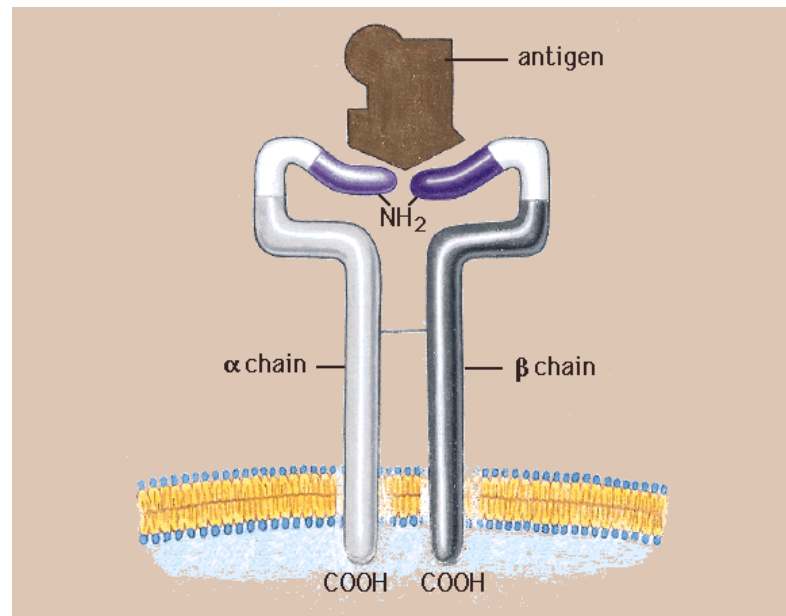
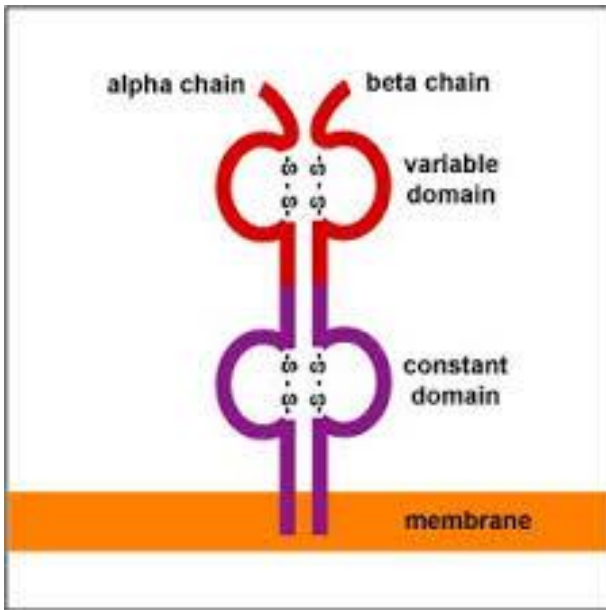
### 2. T-cell receptors (TCR)

- $\alpha$  and  $\beta$  chains anchored to T-cells
- There is a groove which binds small peptides presented by MHC on surface of APCs

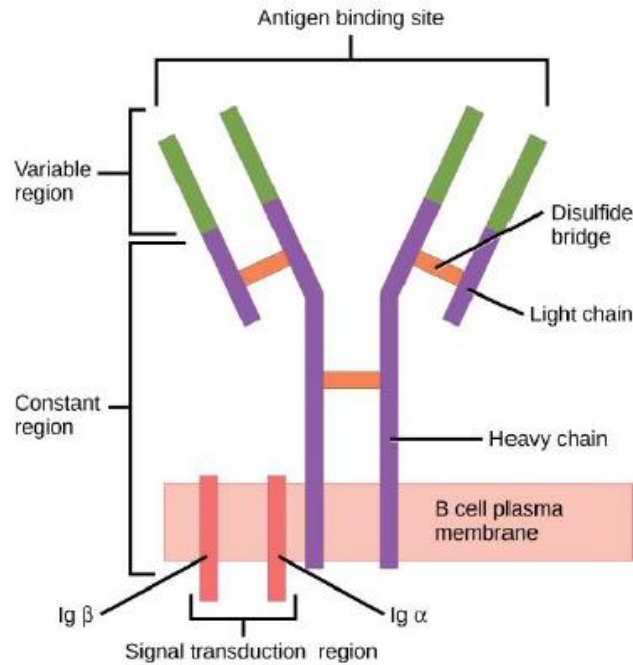
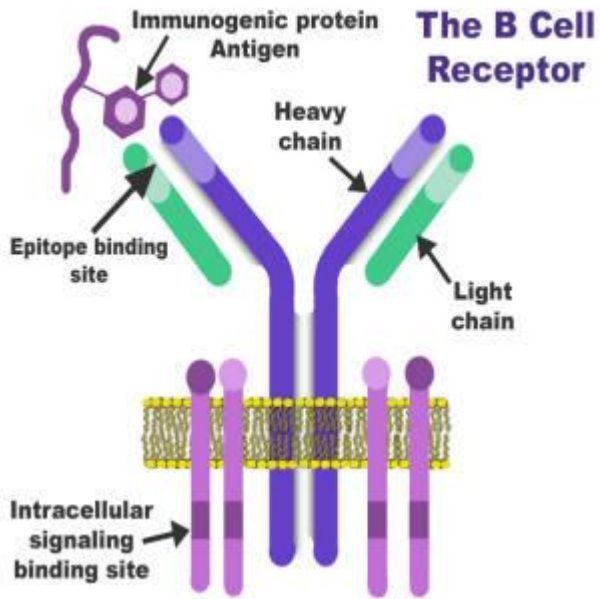
# Two antigen-processing pathways

	MHC class I	MHC class II
Major antigen sources	endogenous antigen	exogenous antigen
Processing machinery	proteasome	lysosomal enzymes
Cell type where active	all nucleated cells	professional APCs
Site of antigen-MHC binding	endoplasmic reticulum	lysosome and endosome
MHC utilized	MHC class I	MHC class II
Presents to	CD8+ T cell (Tc)	CD4+ T cells (Th)

TCR



BCR



## خصائص ارتباط الببتيدات بجزيئات MHC

- العرض المتخصص (**Antigen Presentation**): الوظيفة الأساسية لـ MHC هي "عرض" هذه الببتيدات على سطح الخلية حتى تتعرف عليها خلايا T المتخصصة. بدون هذا العرض، يظل جهاز المناعة "أعمى" ولا يرى ما بداخل الخلايا.
- ببتيد واحد في كل مرة (**One peptide at a time**): جزيء الـ MHC الواحد لا يمكنه عرض أكثر من ببتيد واحد في اللحظة الواحدة على سطحه.
- الاكتساب أثناء التجميع (**Intracellular assembly**): يتم تحميل الببتيد على جزيء MHC أثناء عملية تصنيع وتجميع الأخير "داخل" الخلية، وليس بعد خروجه للسطح.
- الارتباط ذو التقارب المنخفض والخصوصية الواسعة (**Low affinity & Broad specificity**): هذه نقطة مهمة جداً؛ فجزيء MHC الواحد ليس "منتقياً" بشدة، بل يمكنه الارتباط بأنواع كثيرة ومختلفة من الببتيدات (بما في ذلك ببتيدات الجسم نفسه "Self peptides"). هذا يضمن أن عدداً قليلاً من جزيئات MHC يمكنه التعامل مع آلاف الفيروسات المختلفة.
- معدل انفصال منخفض جداً (**Very low off rate**): بمجرد أن يمسك جزيء MHC بالببتيد، فإنه يلتصق به لفترة طويلة جداً. السبب في ذلك هو إعطاء وقت كافٍ لخلايا T حتى تمر بجانب الخلية وتتعرف على الأنتيجين المعروض قبل أن يسقط.
- الاستقرار يعتمد على الببتيد: جزيء MHC لا يكون مستقراً على سطح الخلية إلا إذا كان "محملاً" بببتيد. إذا لم يجد ببتيدياً ليمسك به، فإنه لا يُعبر عنه بشكل ثابت.
- الارتباط بالبروتينات فقط: جزيئات MHC لا ترتبط إلا بالببتيدات (المشتقة من البروتينات). وهذا يفسر لماذا تستجيب خلايا T فقط للأعداء ذوي الطبيعة البروتينية، ولا تستجيب مباشرة للدهون أو السكريات.