

Rozvoj adaptivní imunitní reakce

Jiří Litzman

ROZPOZNÁVÁNÍ PATOGENŮ A ABNORMÁLNÍCH BUNĚK POMOCÍ:

- POVRCHOVÝCH RECEPTORŮ
- “ROZPUSTNÝCH RECEPTORŮ”

Rozpoznávání cizorodých struktur imunitním systémem

Vrozená imunita:

receptory rozeznávající molekulární
signaturu (PAMPs) – „*pattern
recognition receptors*“ (PRR)

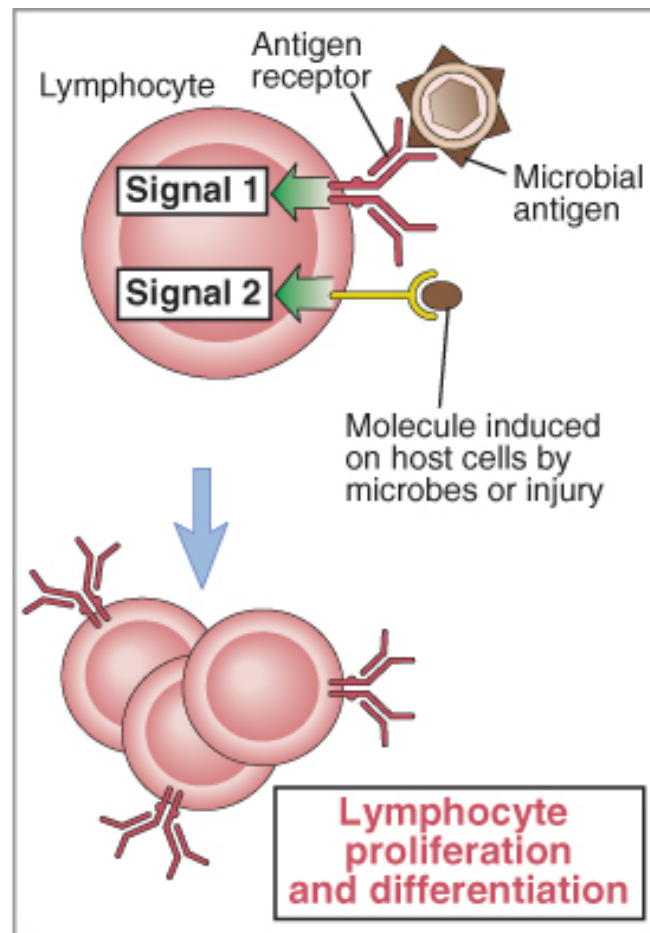
Adaptivní imunita:

molekuly MHC I. a II. třídy (HLA)
receptory lymfocytů T (TCR)
receptory lymfocytů B (BCR)

ADAPTIVNÍ SYSTÉM:

- Je založen na obrovském repertoáru klonů B- and T-lymfocytů, z nichž každý nese poněkud odlišné receptory (BCR resp. TCR)
- “Rozpustné receptory” adaptivního systému jsou protilátky (= rozpustné BCR)
- Systém je “anticipační”, klonální, “marnotratný”
- Klonální receptory vznikají hlavně přeskupováním genových fragmentů a somatickými mutacemi.

Pro stimulaci lymfocytů jsou vždy nutné nejméně 2 signály



ZÁKLADNÍ SPOJENÍ MEZI
PŘIROZENÝM A ADAPTIVNÍM
SYSTÉMEM PŘEDSTAVUJÍ :

DENDRITICKÉ
BUŇKY

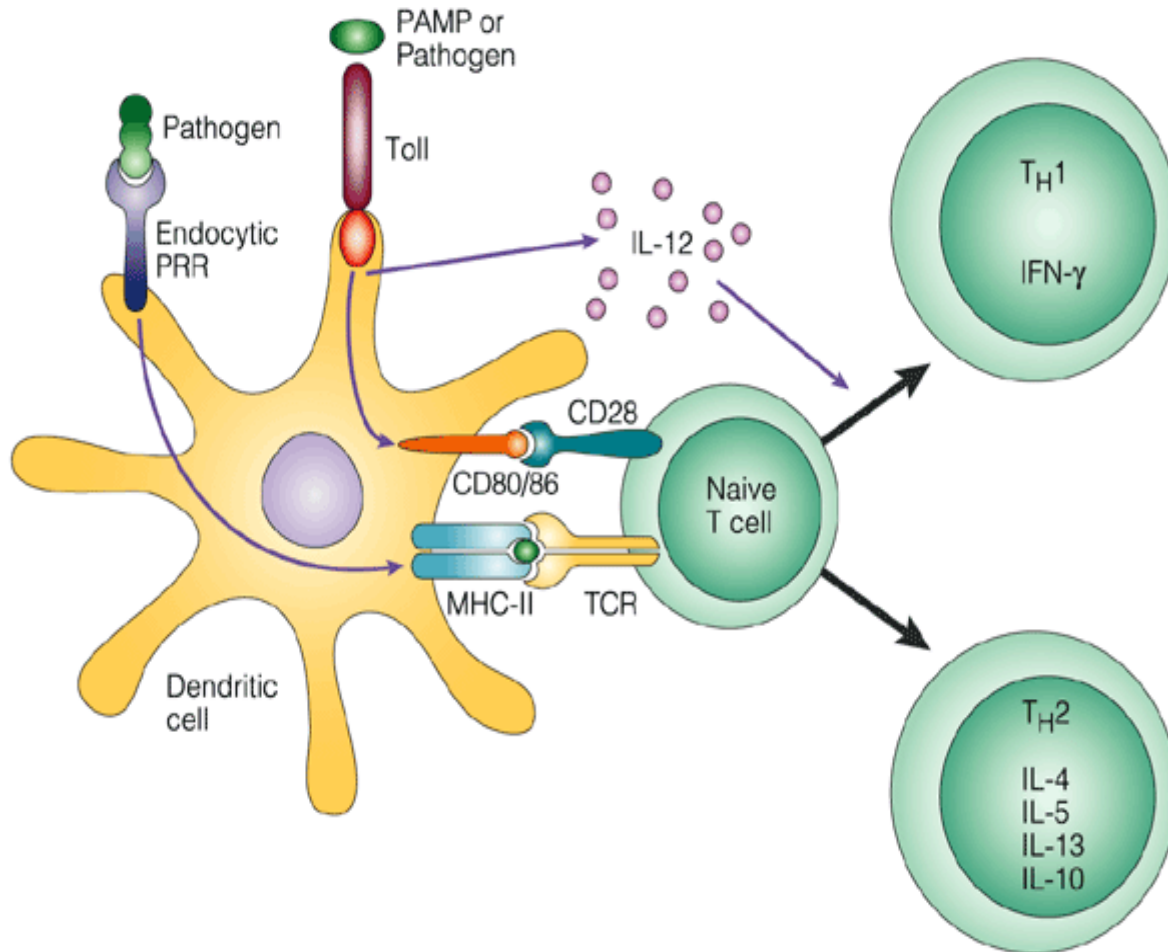
DENDRITICKÉ BUŇKY MUSÍ
BÝT PRE-STIMULOVÁNY

SIGNÁLY

NEBEZPEČÍ

ABY BYLY SCHOPNY
AKTIVOVAT T LYMFOCYTY

PAMP jsou důležité v aktivaci dendritických buněk

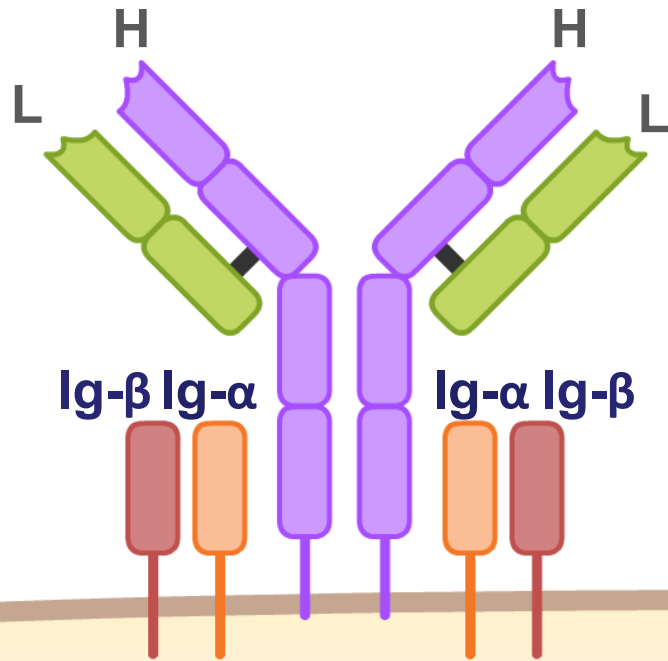


Aktivace buněk specifického imunitního systému

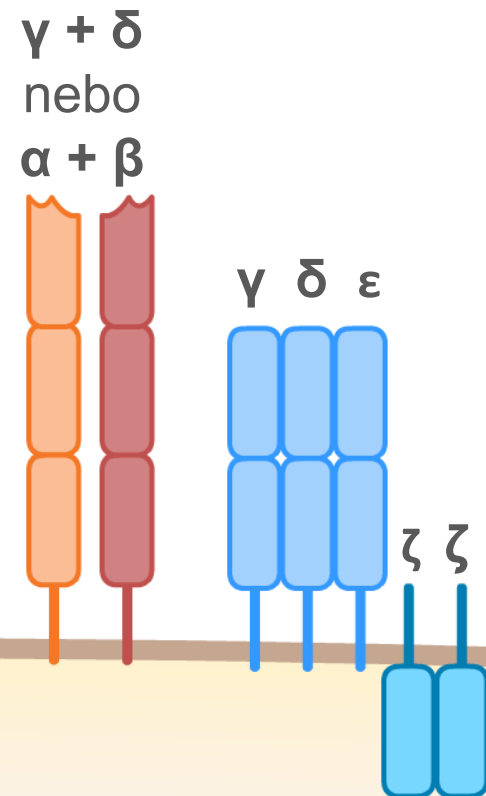
- B-lymfocyty – vazba nativního antigenu na B-buněčný receptor (BCR) + pro další vývoj jsou nutné další signály. Rozdíl je aktivace u T-dependentních a T-independentních antigenů.
- T-lymfocyty- antigen musí být degradován a navázán na molekuly HLA. Až tento komplex simuluje T-buněčný receptor (TCR) + jsou nutné další kostimulační signály.

Antigen-specific receptors T- a B- lymfocytů

B cell receptor - BCR



T-cell receptor - TCR

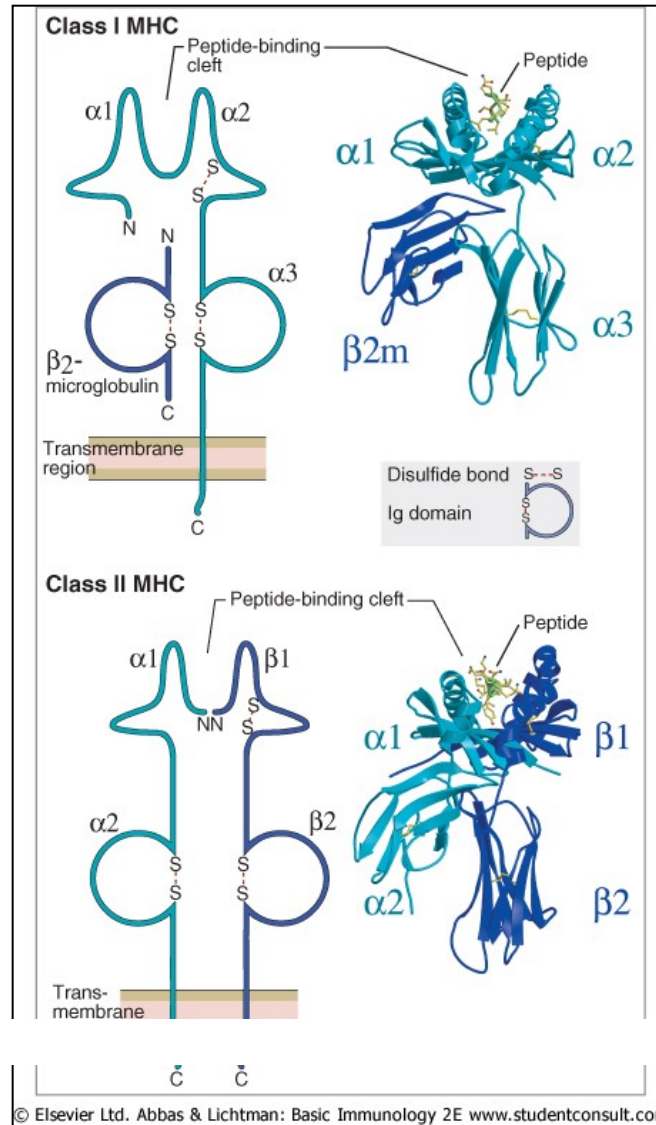


T-RECEPTORY (TCR)

ROZEZNAVAJÍ HLAVNĚ KOMPLEXY
MHC-PROTEINŮ S PEPTIDY NA
POVRCHU JINÝCH BUNĚK

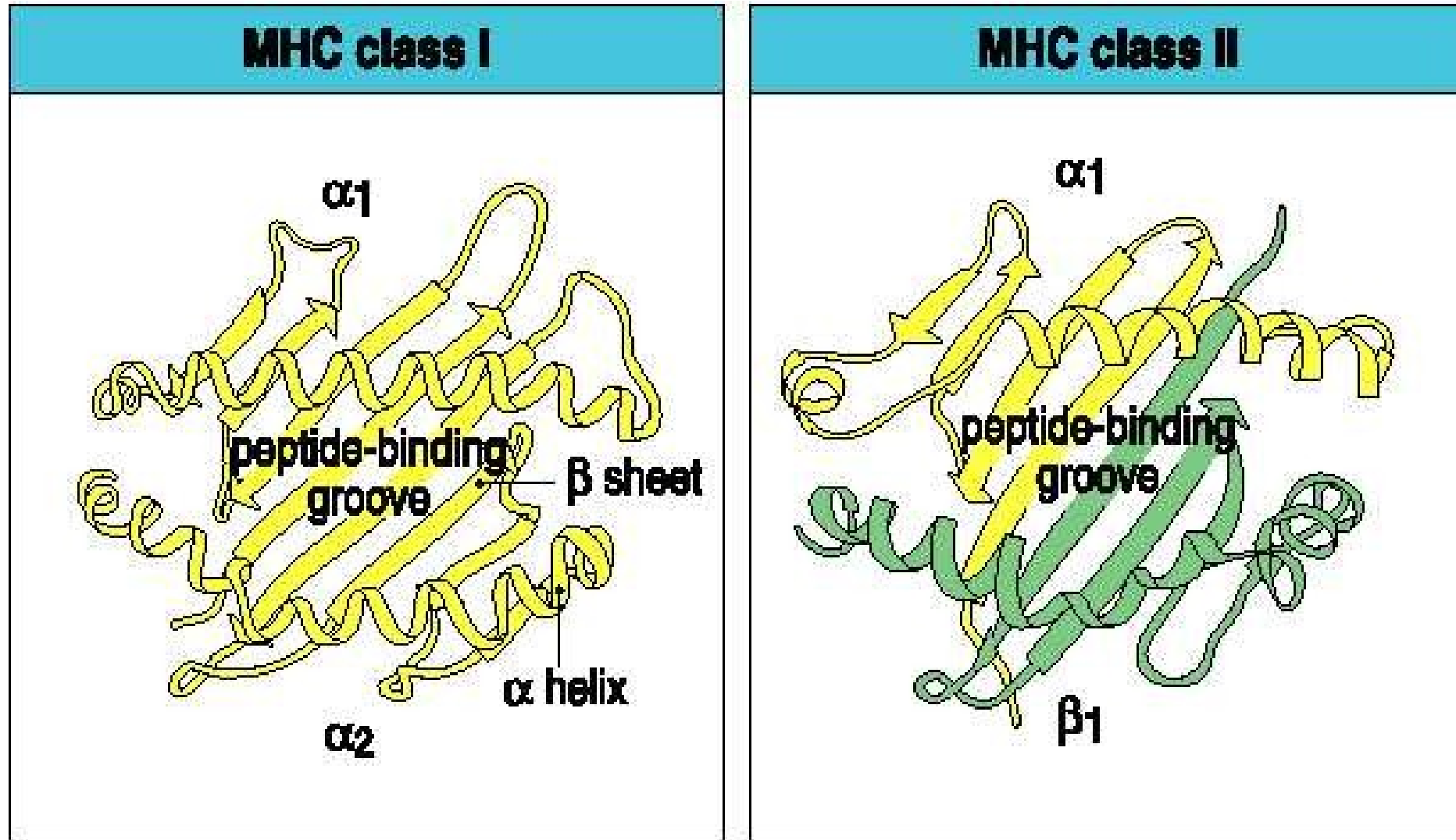
ÚČEL: DETEKCE BUNĚK
INFIKOVANÝCH “SKRYTÝMI”
INTRACELULÁRNÍMI PARAZITY (např.
VIRY)

Molekuly HLA první a druhé třídy

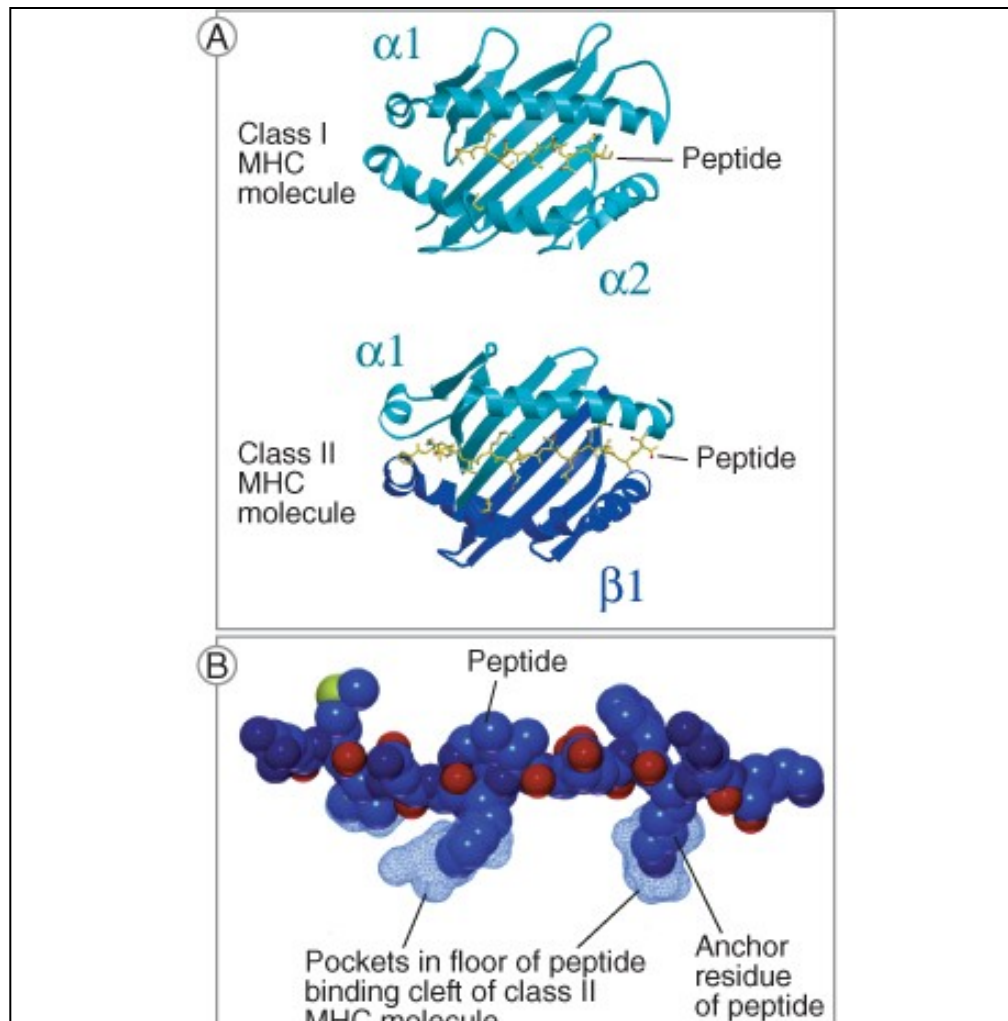


Peptid – vážící místa na molekulách HLA

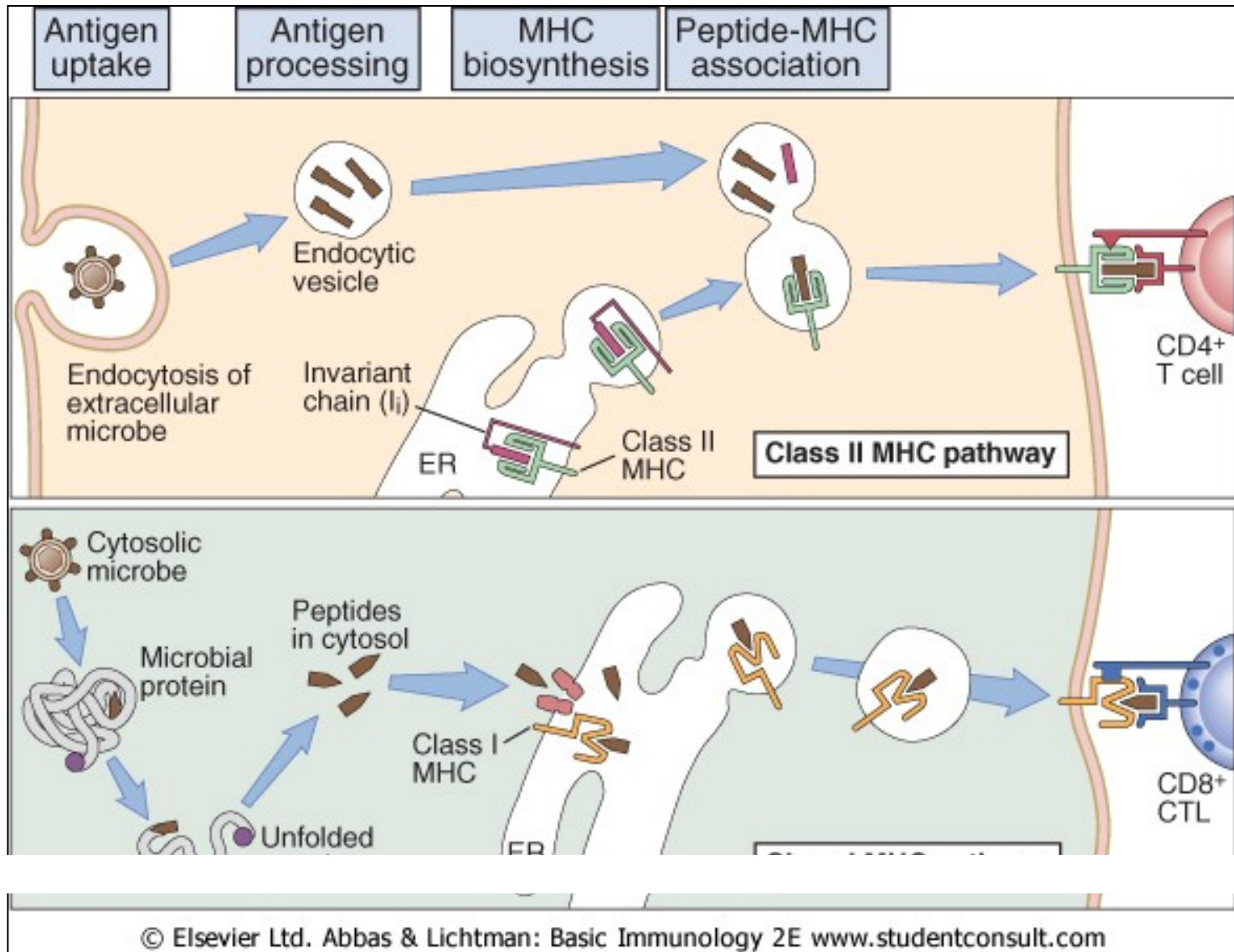
Figure 3.10



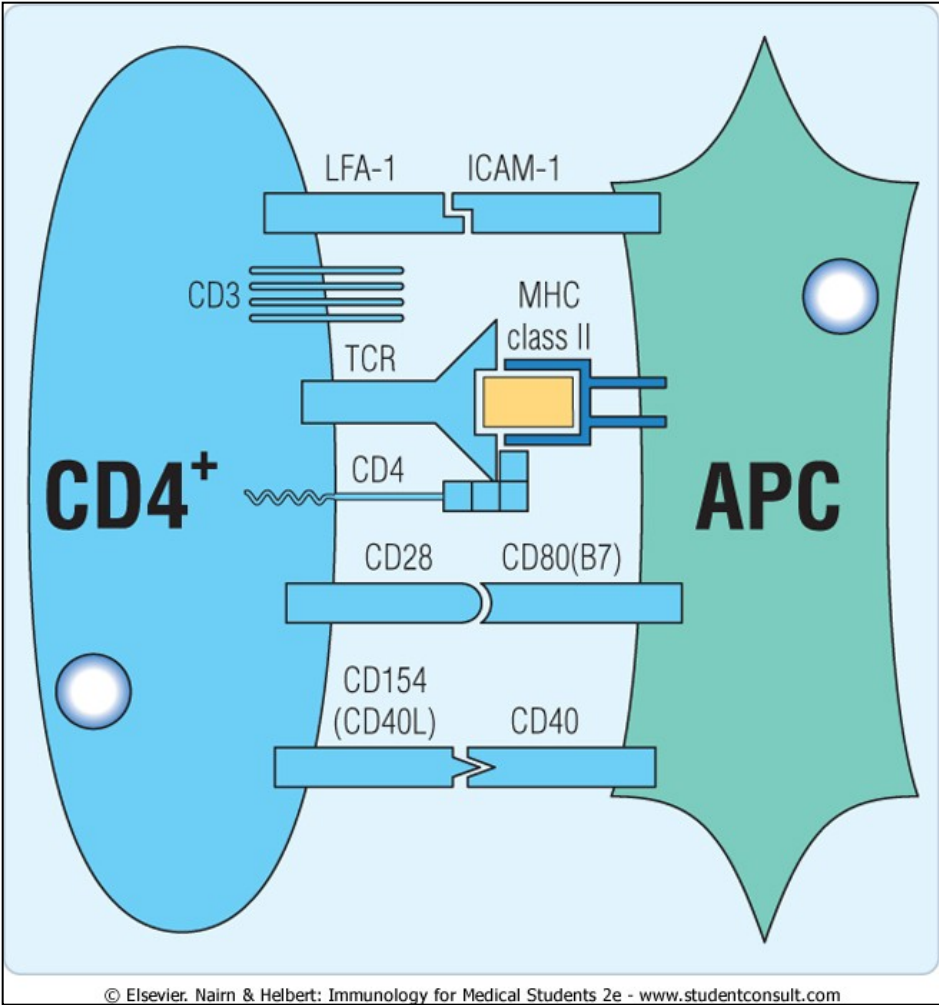
Vazba peptidů na HLA molekuly



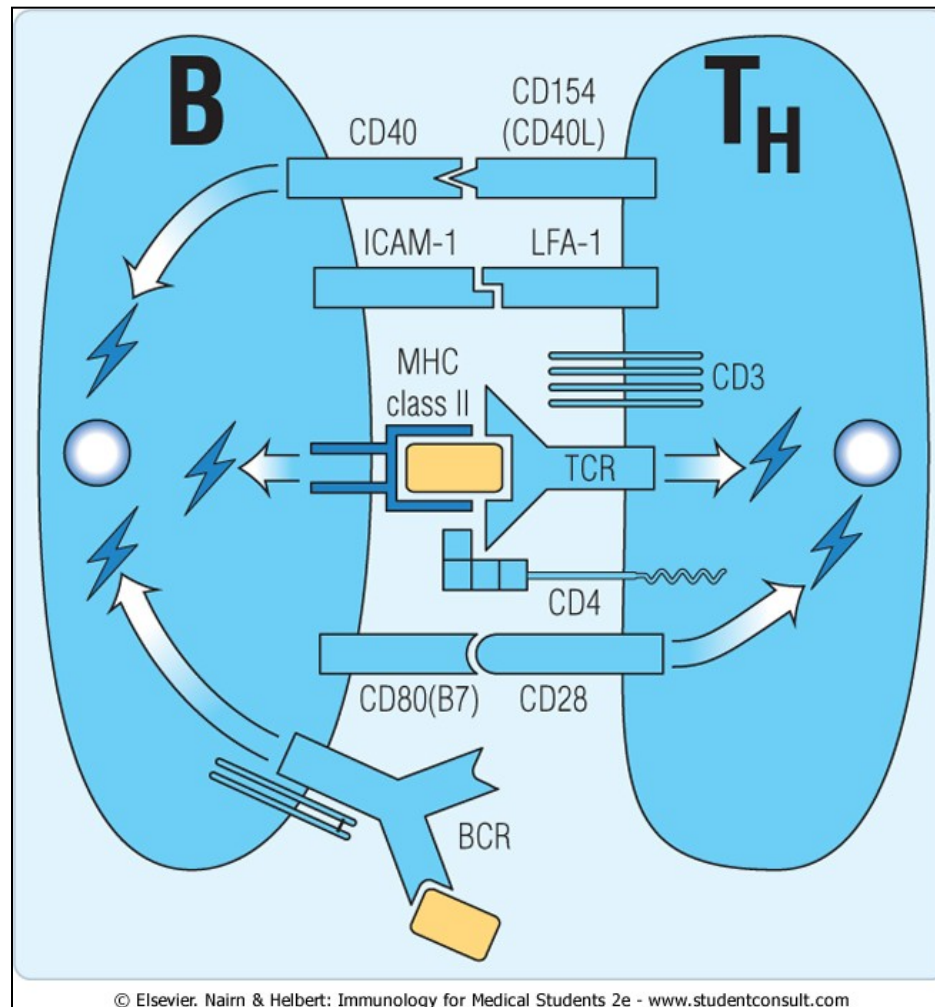
Vazba polypeptidových řetězců na molekuly HLA



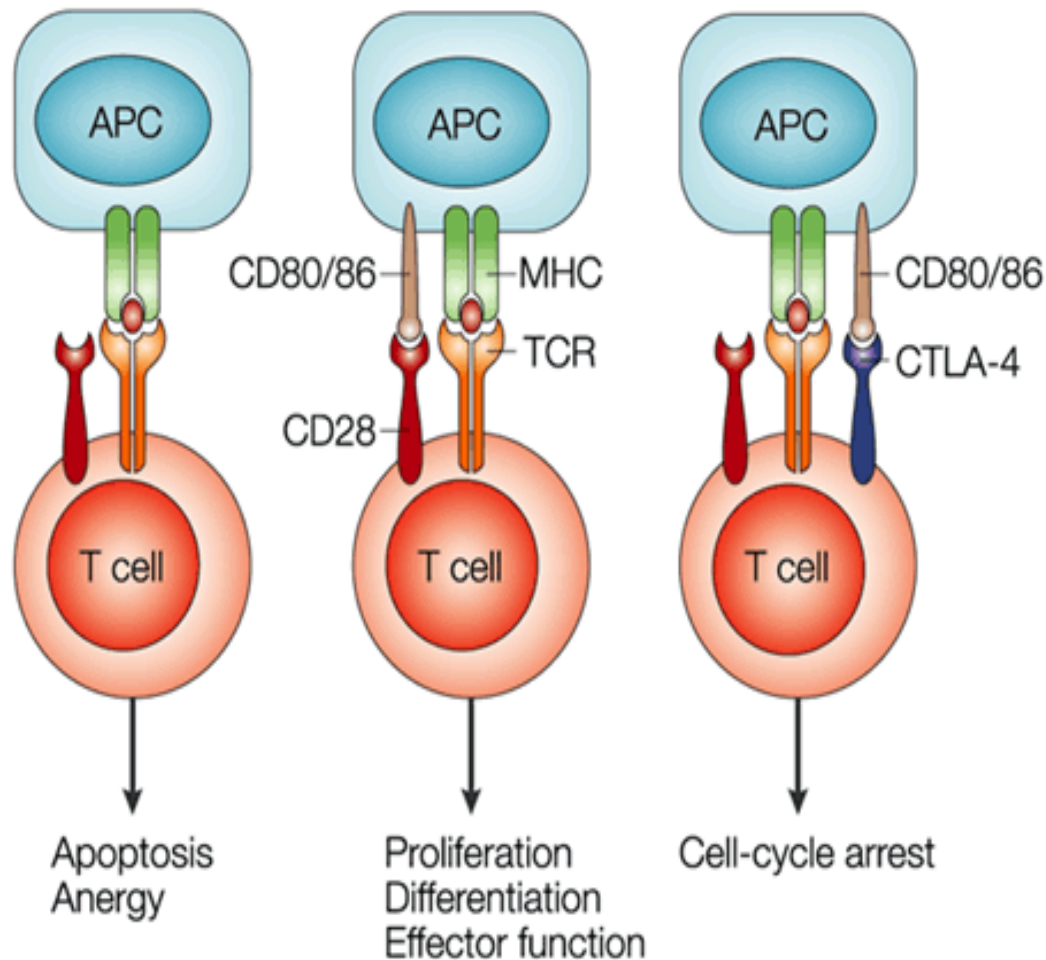
Kostimulační molekuly při aktivaci T-lymfocyту antigen prezentující buňkou



Kostimlační signály při interakci T-B- lymfocyt



Pouze některé signály vedou k stimulaci T-lymfocytů a následné aktivaci a proliferaci

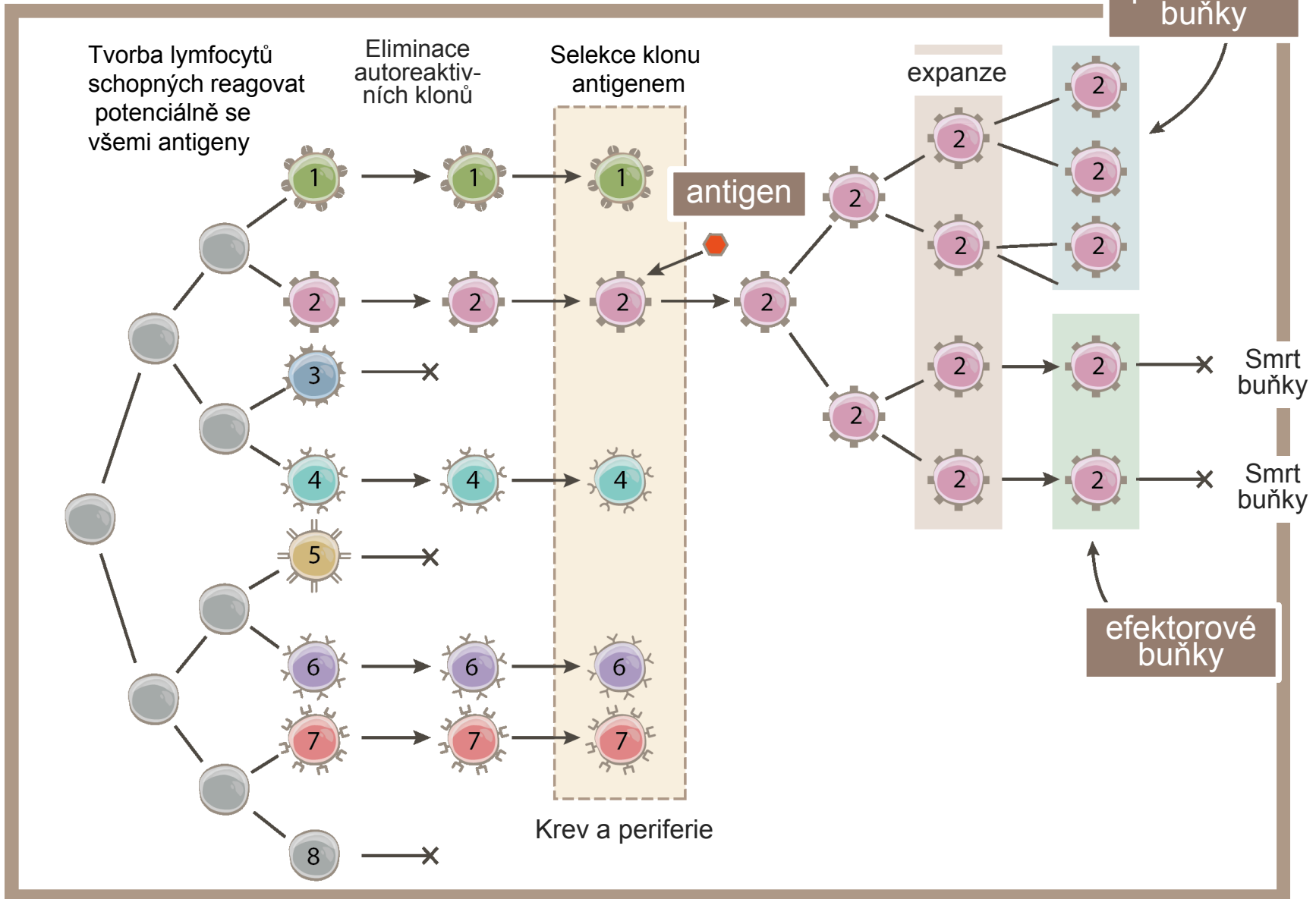


Klonálně selekční teorie

F.M. Burnet, 1957

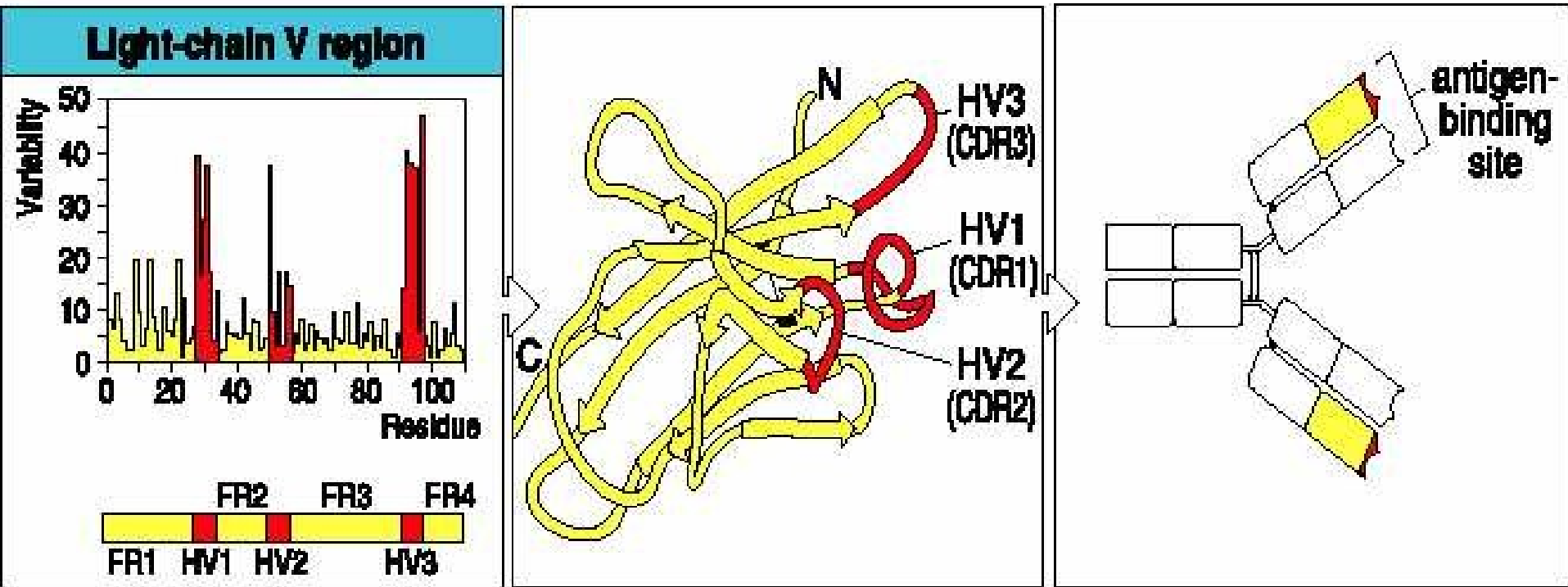
- V průběhu vývoje každého jedince dochází k vývoji buněk se specifickými vazebnými místy pro různé epitopy, přičemž každá buňka reaguje pouze s jedním epitopem.
- Během vývoje (zejména intrauterinního) dochází k eliminaci autoreaktivních lymfocytů (zakázané klony, „forbidden clones“), čímž vzniká pool buněk schopných reagovat na cizorodé antigeny.
- Dojde-li k reakci epitopu s příslušným receptorem, dochází k proliferaci daného buněčného klonu. (tj k **selekcí klonu**)
- Po opakovaném dělení dosáhnou buňky stadia terminálně diferencovaných buněk (např. plazmatická buňka), ty se již dále nedělí.
- U části stimulovaných a proliferujících buněk k terminální diferenciaci nedojde, přetrvávají v těle jako buňky paměťové.

Klonálně selekční teorie

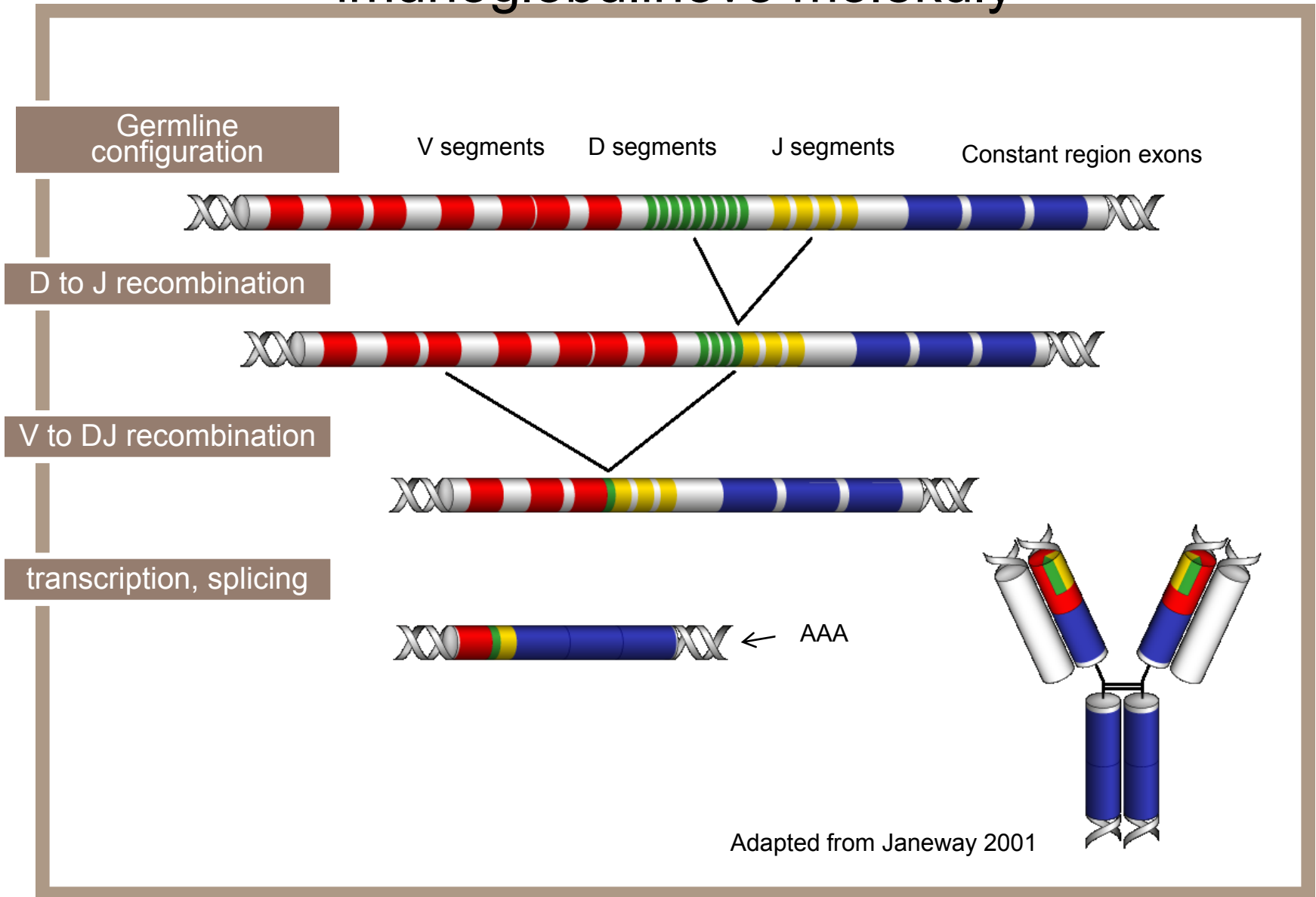


Variabilní oblast imunoglobulinové molekuly

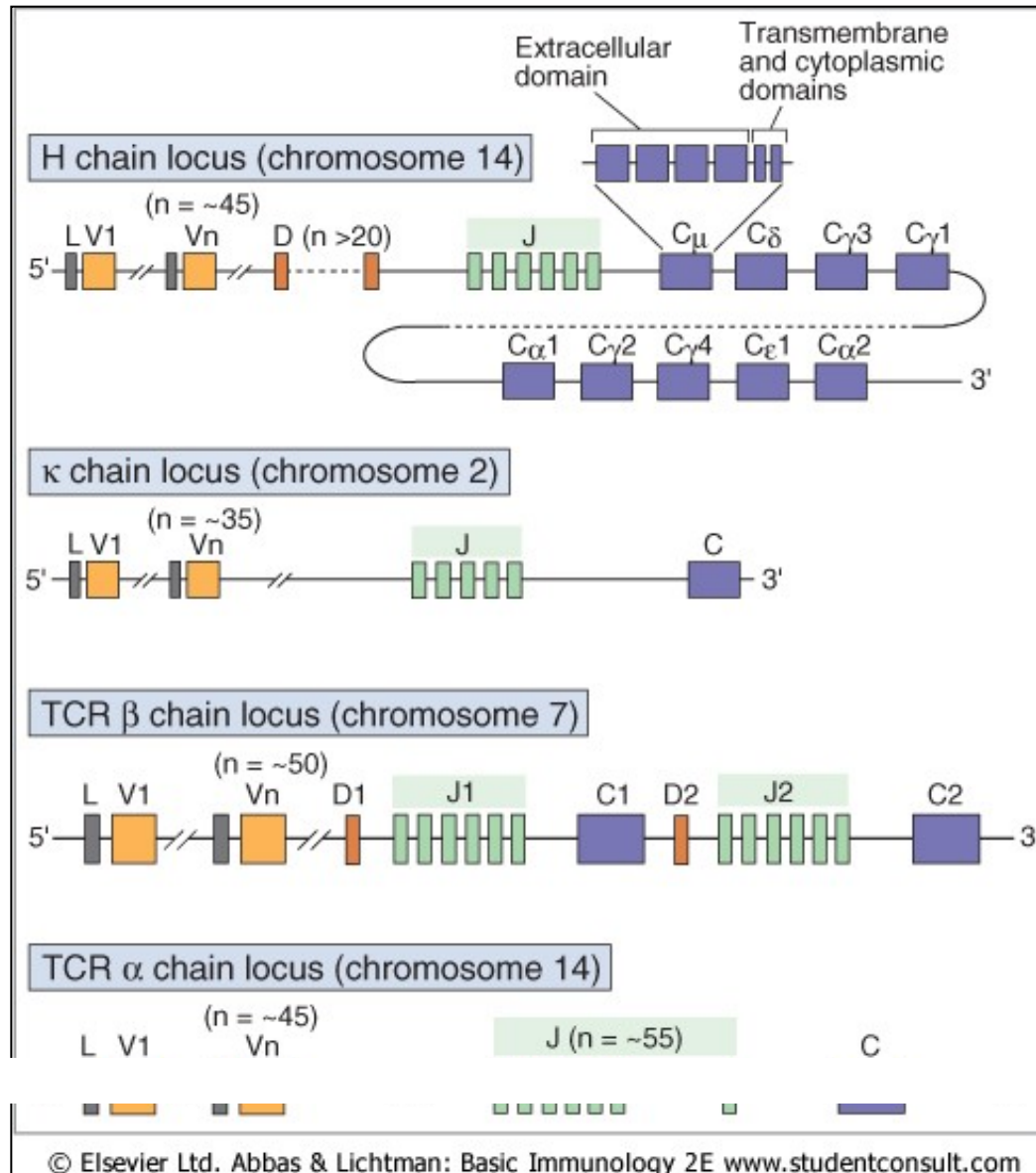
Figure 2.7



VDJ rekombinace při vzniku variabilního místa imunoglobulinové molekuly



Vznik variabilních oblastí T- a B- buněčných receptorů



Počty V, D a J genů účastnících se tvorby T- a B-buněčných receptorů

	Immunoglobulin		T cell receptor	
	Heavy chain	κ	α	β
Number of V gene segments	45	35	45	50
Number of diversity (D) gene segments	23	0	0	2
Number of joining (J) gene segments	6	5	~50	12

Mechanism

Combinatorial diversity:

Number of possible V-(D)-J combinations: Ig: $\sim 10^6$ TCR: $\sim 3 \times 10^6$

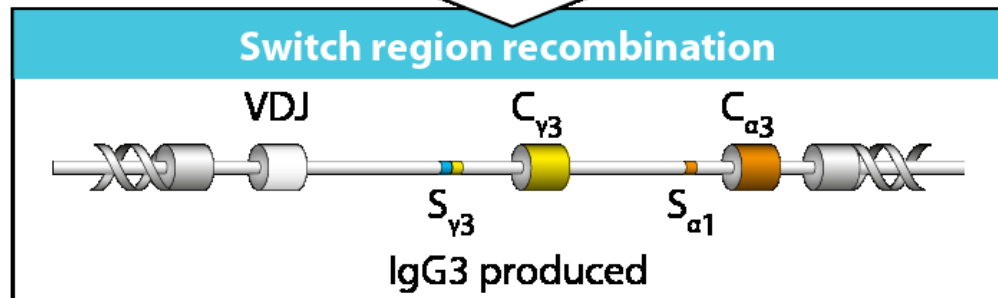
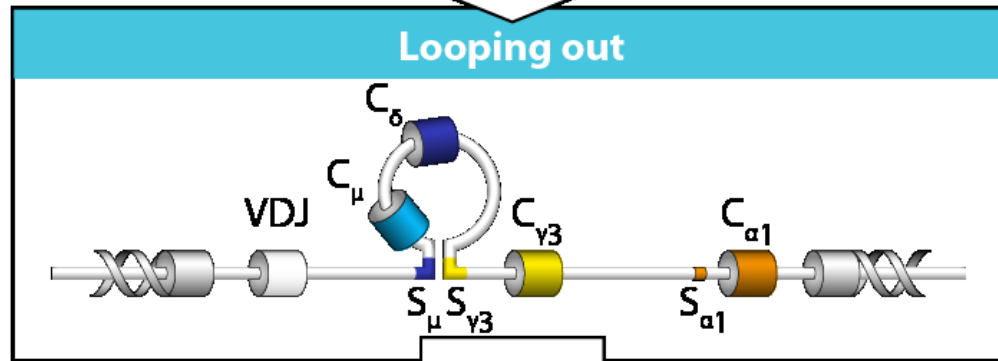
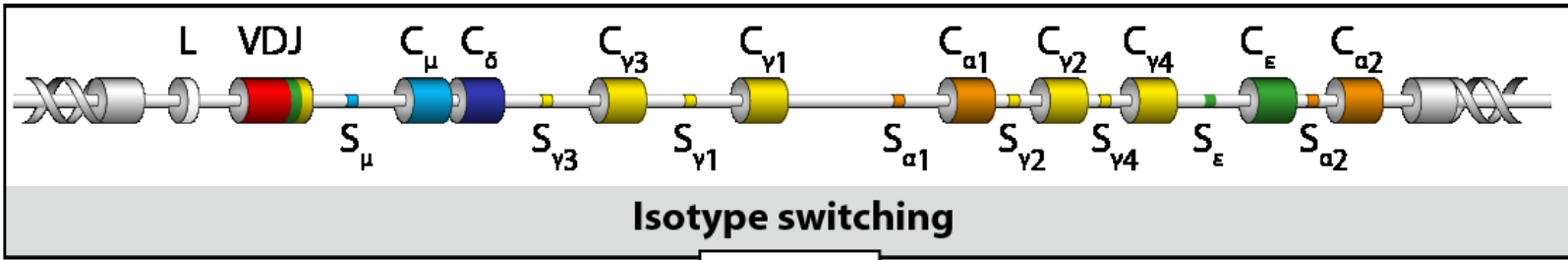
Junctional diversity:

Removal of nucleotides

Addition of nucleotides (N-region or P-nucleotides)

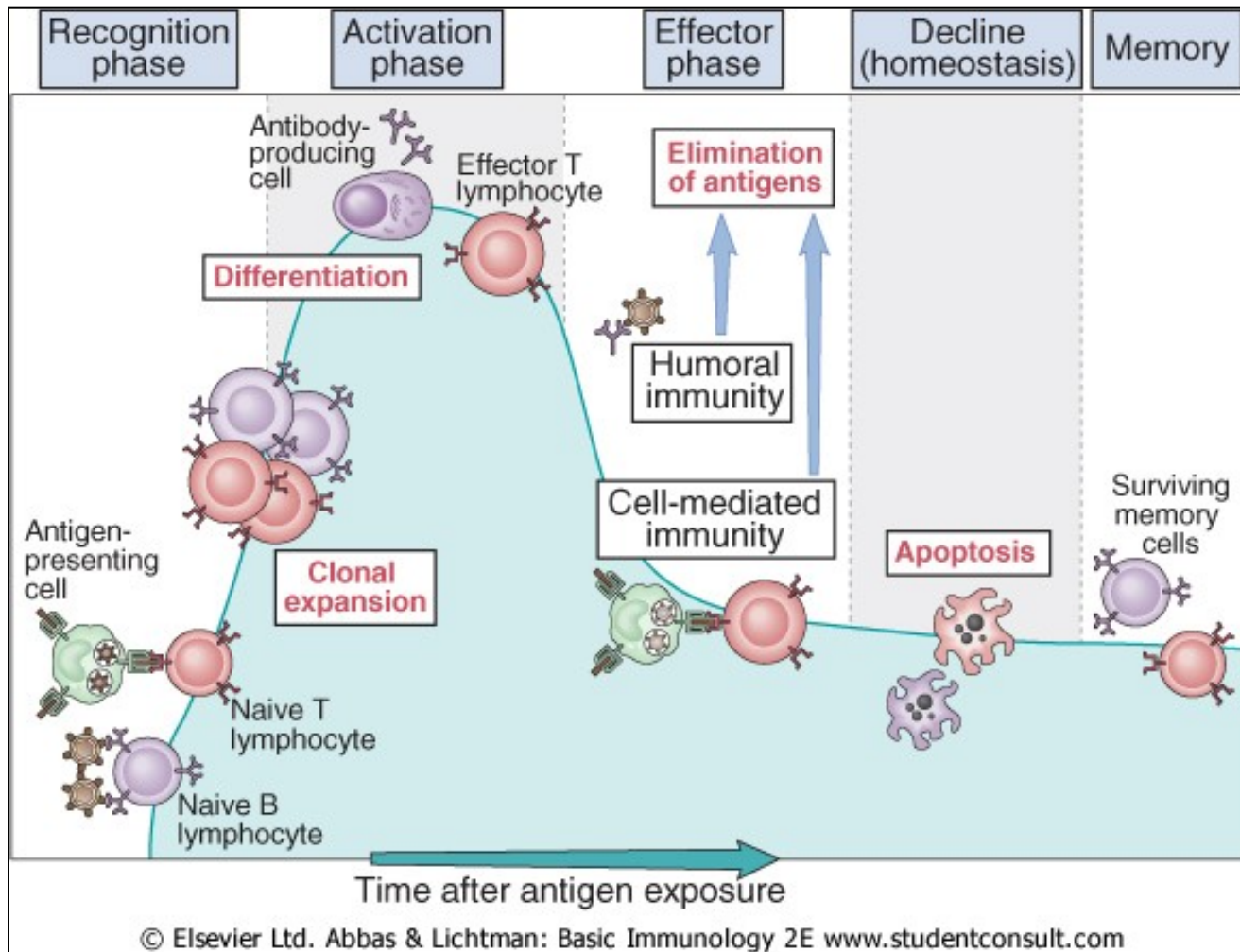
junctional diversity

Izotypový přesmyk

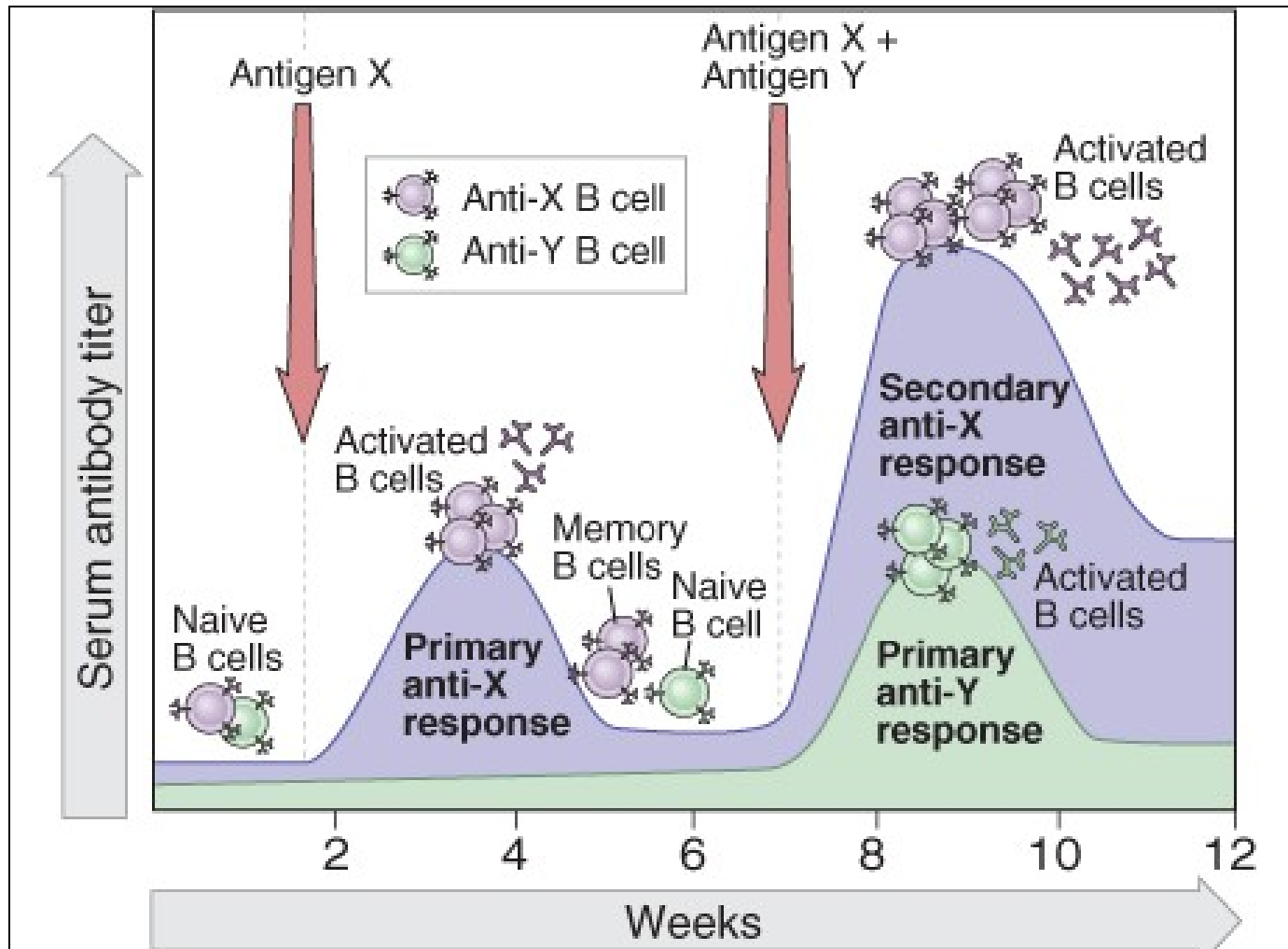


Imunologická paměť

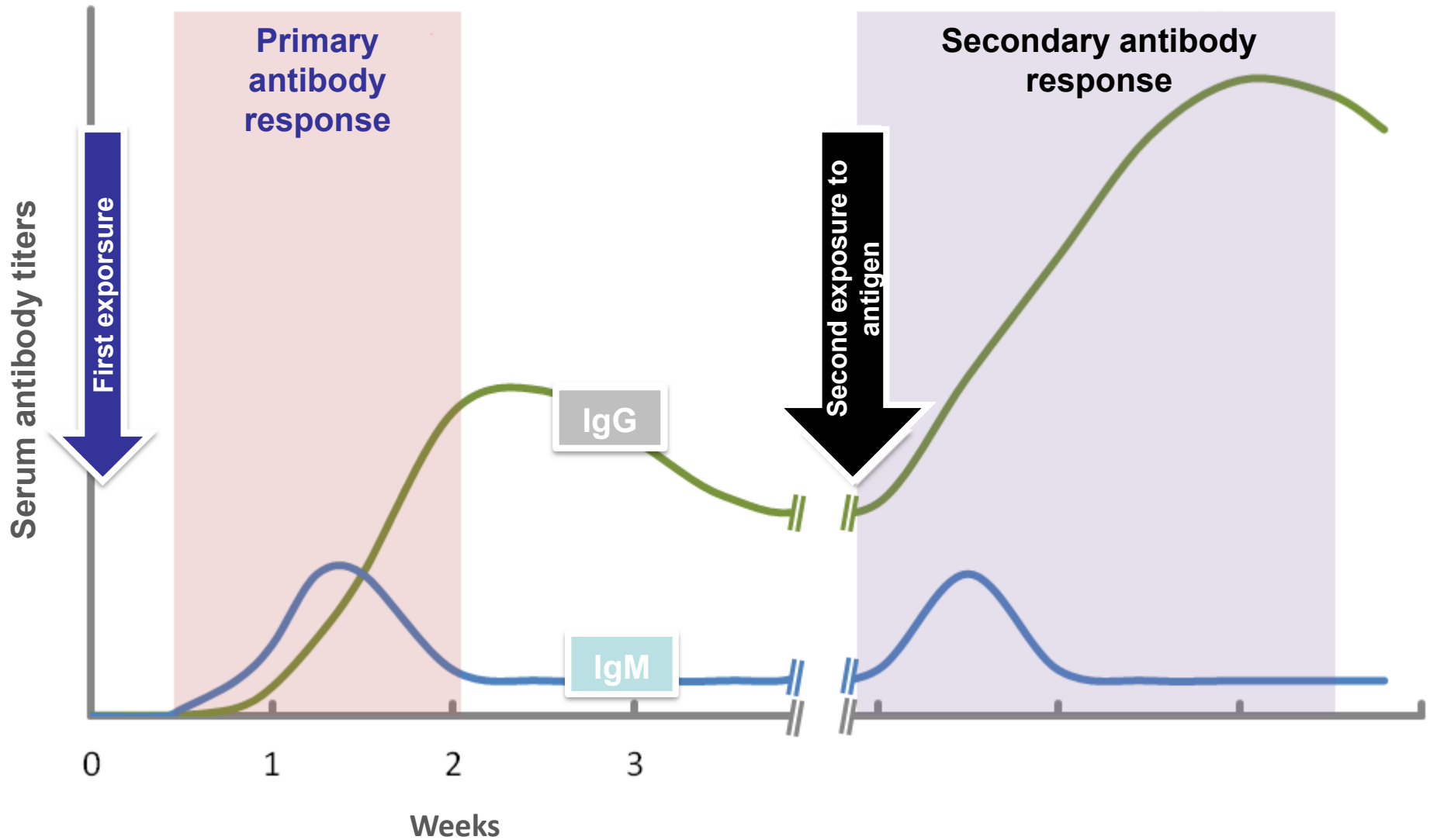
- Je jedním z charakteristických rysů adaptivní imunity.
- Je založena na existenci dlouho žijících, antigen-specifických paměťových T- a B-lymfocytů.
- Tyto buňky jsou v případě opakované antigenní stimulace schopny rychlé proliferace a terminální diferenciaci v efektorové buněčné formy.
- Výsledkem je rychlejší, rozsáhlejší a efektivnější odpověď po opakovaném setkání se s antigenem.



Primární a sekundární imunitní reakce



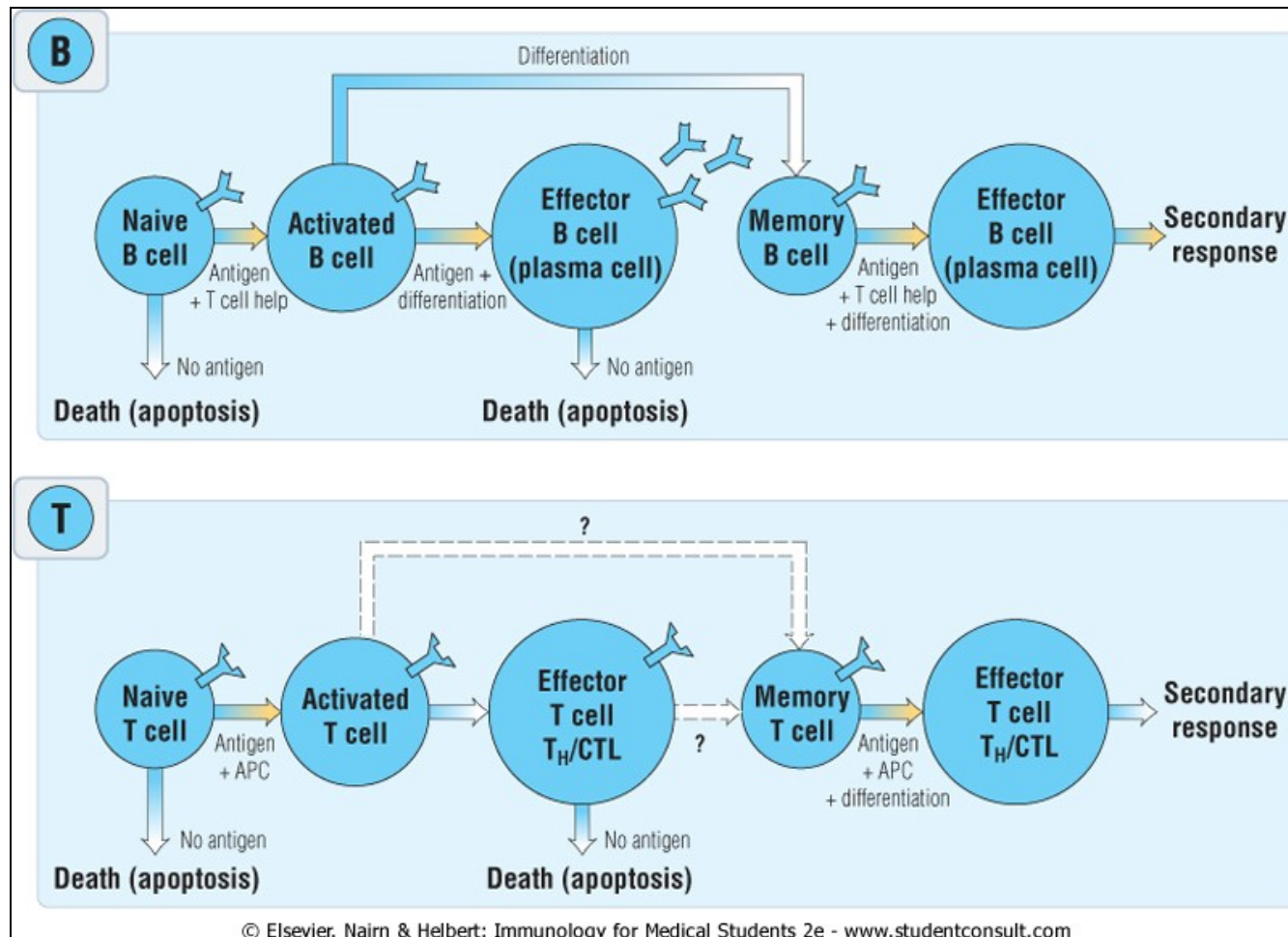
Primární a sekundární imunitní odpověď



Terminálně diferencované buňky adaptivní imunity

- B-lymfocyty → plazmatické buňky
- T-lymfocyty → efektorové formy pomocných a cytotoxických T-lymfocytů

Vznik efektorových a paměťových buněk v T- a B- lymfocytární linii



Osud antigenu v organismu a iniciace imunitní odpovědi

Způsob rozvinutí imunitní reakce závisí řadě faktorů

- Typ antigenu – chemické složení, rozdílná indukce imunitní odpovědi u T-dependentních a T-independentních antigenů.
- Místě vstupu antigenu – vstup cestou MALT, kůží, vznik antigenu přímo v těle (např. virové partikule).
- Faktu, jedná-li se o reakci primární či sekundární.

Biologické funkce imunoglobulinových molekul

- Aktivace komplementového systému (IgG, IgM)
- Opsonizace (zejména IgG)
- Neutralizace antigenů (IgG, IgA, IgM)
- Zábřana adherence (IgA, IgG)
- Aglutinace, precipitace (IgG, IgM)
- Degranulace žírných buněk (IgE)
- Imunoregulace (zejména IgG)