



Centrum pro výzkum  
toxických látek  
v prostředí

# IMUNOTOXIKOLOGIE

## Antigenně-specifické imunitní reakce

**Luděk Bláha**

[blaha@recetox.muni.cz](mailto:blaha@recetox.muni.cz)

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# Zpracování a prezentace antigenu

## 1) Tělní buňky zpracují a vystaví Ag na svém povrchu:

- Ag je viditelný pro T-buňky pouze, je-li navázán na MHC
  - **APC:** makrofágy, dendritické buňky Ag-MHCII / Ag-MHCI
  - **B-lymfocyty** (B-bb. receptory BCR) Ag-MHCII / Ag-MHCI  
*(podobné jako u MF, ale výsledkem stimulace produkce protilátek - Ig, Ab)*
  - **tělní buňky** (infekce viry, nádory) Ag-MHCI

## viz VIDEO: 07-Antigen-processing.MOV

time 0:00 - 03:45 (Mfagy)

od 06:39 (tkáňové bb)

*03:45 - 06:39 (B-bb.) - nejdříve nastudovat BCR*

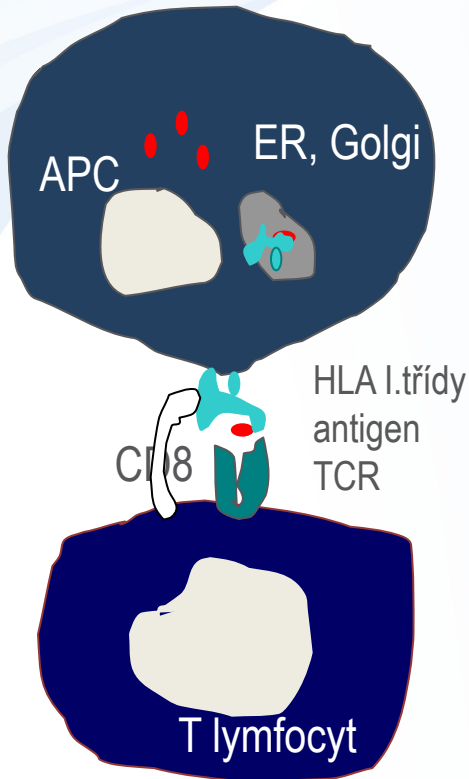
## 2) T-buňky (T-bb. receptory TCR) zhodnotí představené Ag a rozhodnou co dál:

Ag-MHCII – rozhodují CD4+ T-bb.

Ag-MHCI – rozhodují CD8+ T-bb.

*(details viz dále)*

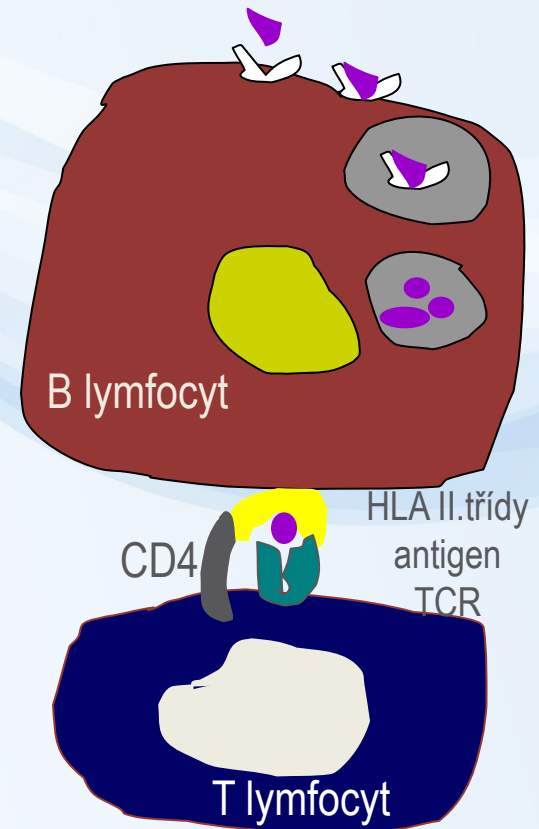
# Souhrn- cesty prezentace antigenu



**endogenní**  
*destrukce buňky*



**exogenní**  
*rozvoj imunitní odpovědi*



**B lymfocyty**  
*sekrece protilátek*

# B-lymfocyty a BcR

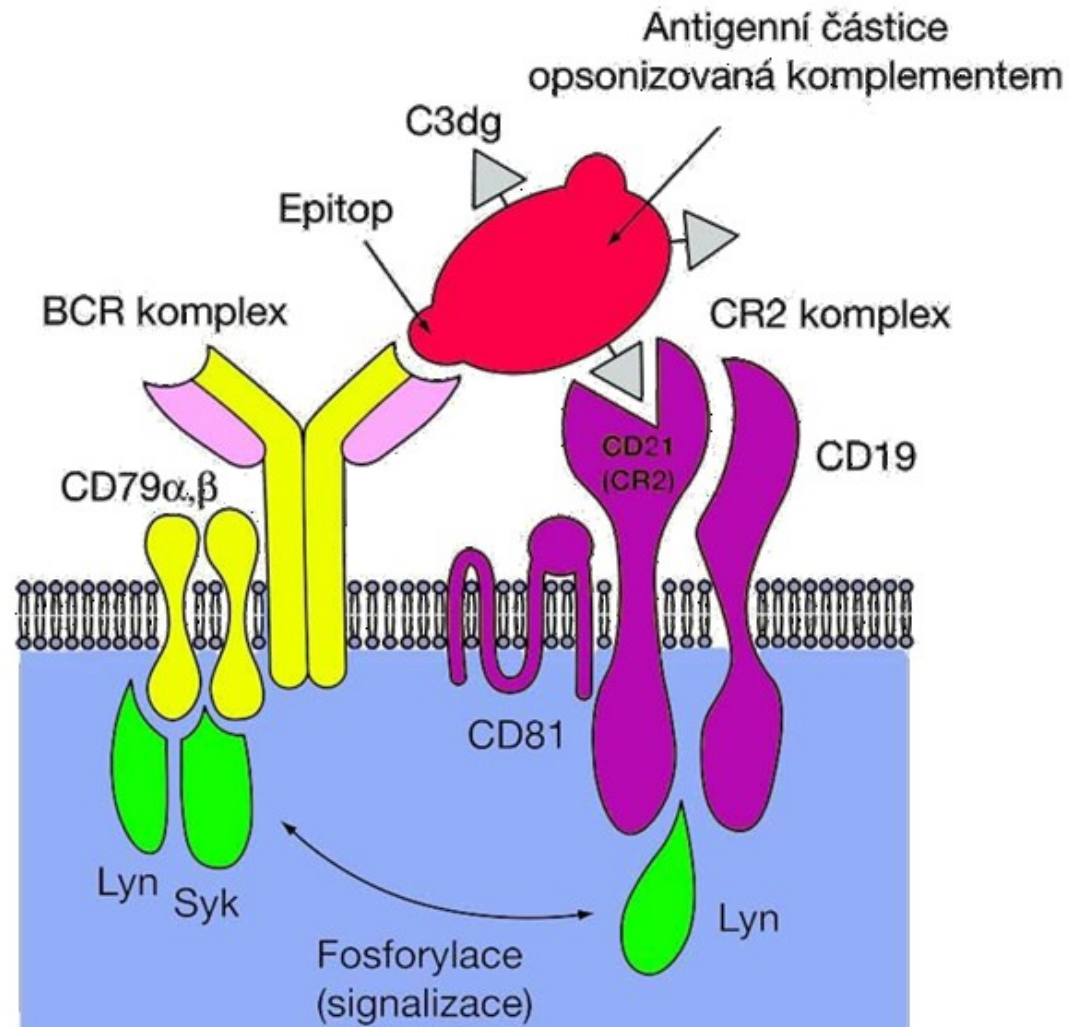
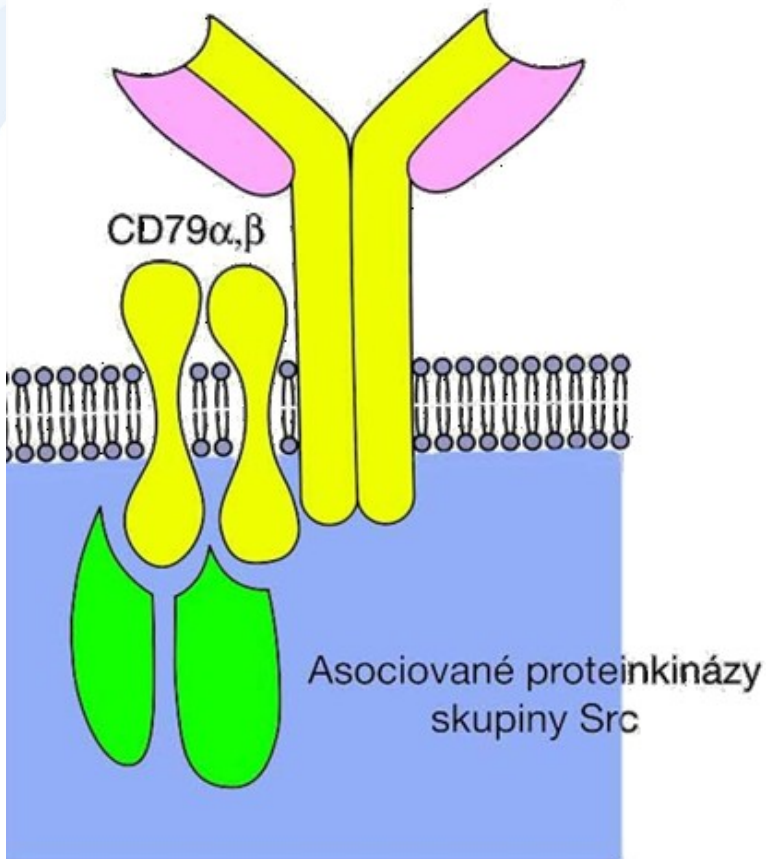
- **B-bb nesou na povrchu specifické proteiny - BcR**
  - stavba imunoglobulinu (Ig) a podobné protilátkám (Ab)
  - BcR se (při aktivaci B-bb.) přesmykne na produkci Ab
- **Struktura BcR**
  - Lehké L a těžké H řetězce - disulfidické vazby
  - Konstantní část (Fc) a variabilní část
    - rekombinace genů: H (FDJ+C) / L (VJ+C)
  - Vazba Ag na BcR → aktivace protein kináz → fosforylace v B-bb.

**viz VIDEO: 08-T,B-receptors-diversity.MOV**  
time 0:00 - 05:30 (BcR)



# B-lymfocyty a BcR

Povrchový imunoglobulin



# Protilátky a jejich třídy

## **BcR = membránový IgM**

- Gen pro BcR - VDJ (variabilní) + C – konstantní - část (M-D-G-E-A)
- Po prvním setkání s Ag (a po aktivaci T-buňkou)  
→ diferenciaci & přesmyk tříd Ig (*závisí na prostředí*)
- IgM
  - produkce při prvním setkání, pentamer
  - rozeznává T-nezávislé antigeny (konz. struktury bakterií, LPS)
- IgG
  - v plazmě – hlavní funkce opsonizace (→ fagocytoza MF, aktivace C)
- IgE
  - vazba na Fc-receptory na žírných bb. → silná reakce → histaminy, protiparazitární
- IgA
  - na sliznicích (GIT), v mateřském mléce, dimer

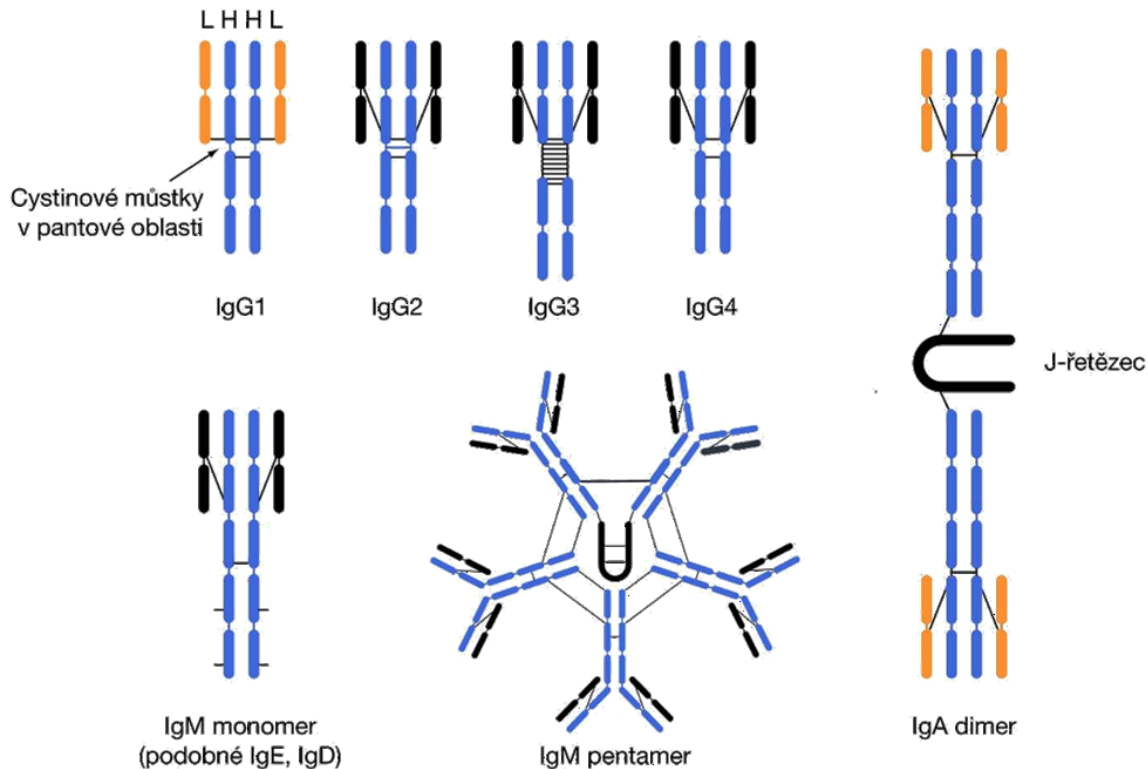
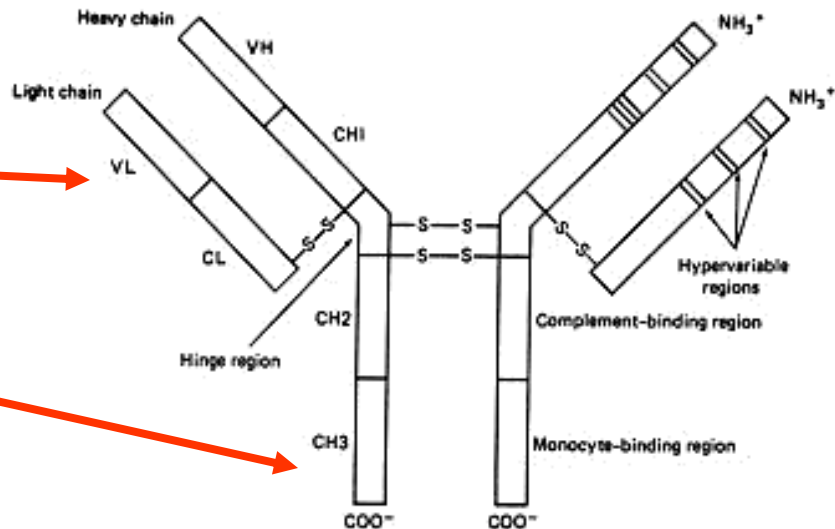
**viz VIDEO: 09-IG-classes.MOV**



Fab-fragment



Fc-fragment



# Vybrané vlastnosti tříd protilátek

**Table 12-4**  
**Properties of Immunoglobulin Classes and Subclasses**

CLASS	MEAN SERUM CONCENTRATION, HUMAN (mg/ml)	HALF-LIFE (DAYS)	BIOLOGICAL PROPERTIES
IgG			Complement fixation (selected subclasses)
Subclasses			Cross-placenta
IgG <sub>1</sub>	9	21	heterocytotropic
IgG <sub>2</sub>	3	20	antibody
IgG <sub>3</sub>	1	7	
IgG <sub>4</sub>	1	21	
IgA	3	6	Secretory antibody
IgM	1.5	10	Fix complement
			Efficient agglutination
IgD	0.03	3	Possible role in antigen-triggered lymphocyte differentiation
IgE	0.0001	2	Allergic responses (mast cell degranulation)

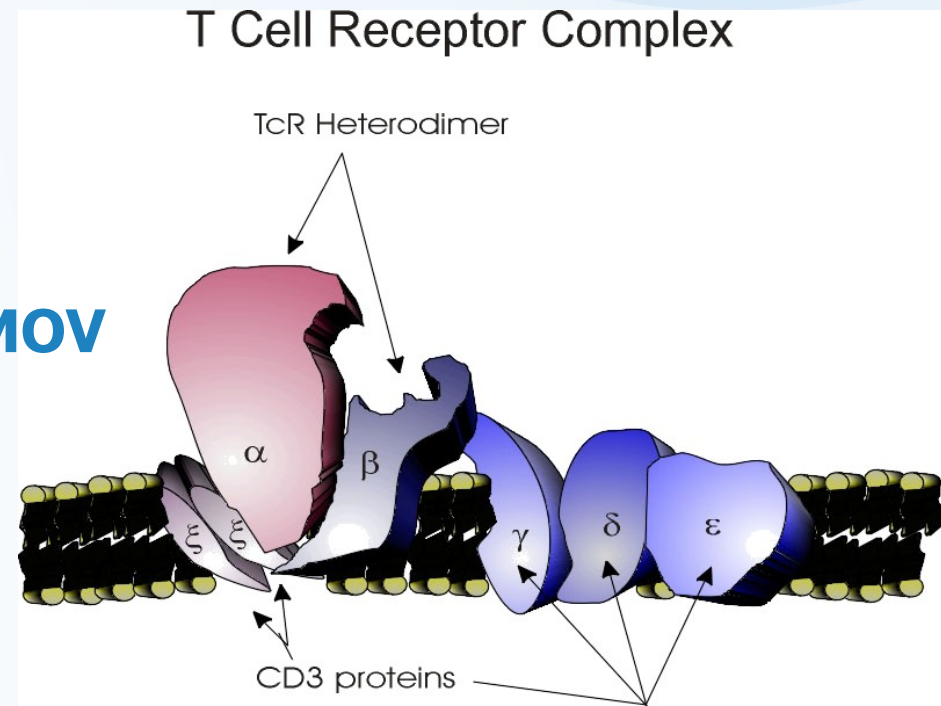


# T-lymfocyty a TcR

- TcR (T-cell Receptor)
  - proteinový modul rozeznávající Ag vázaný na MHC-I/-II
  - (VDJ-C) rekombinace jako u B-bb
  - (*asociovaný komplex proteinů = CD3*)
  - vazba s protein-tyrosin-kinázami *Src*
    - aktivace TcR -> fosforylace v T-bb.

- Koreceptory CD4/CD8 a další

- **viz VIDEO:**  
**08-T,B-receptors-diversity.MOV**  
*time od 05:30*



# První setkání lymfocytů s Ag

## Při prvním setkání s příslušným Ag

- Diferenciace B-bb. a T-bb. = „Klonální selekce“

### **B-bb.**

*(první setkání s Ag volně v plazmě, příp. rozpuštěným)*

vazba Ag → BcR → internalizace Ag → zpracování a vystavení s MHC-II

→ T-bb. rozpozná Ag a aktivuje B-buňku (IL-4)

: rychlé dělení B-bb., diferenciace

→ Protilátky (Ab)-produkcující buňky & paměťové bb.

### **T-bb.**

*(první setkání s Ag navázaným na APC – MHC-I nebo MHC-II)*

→ aktivace T-buňky (IL-2)

: dělení a diferenciace → Efektorové & paměťové bb.

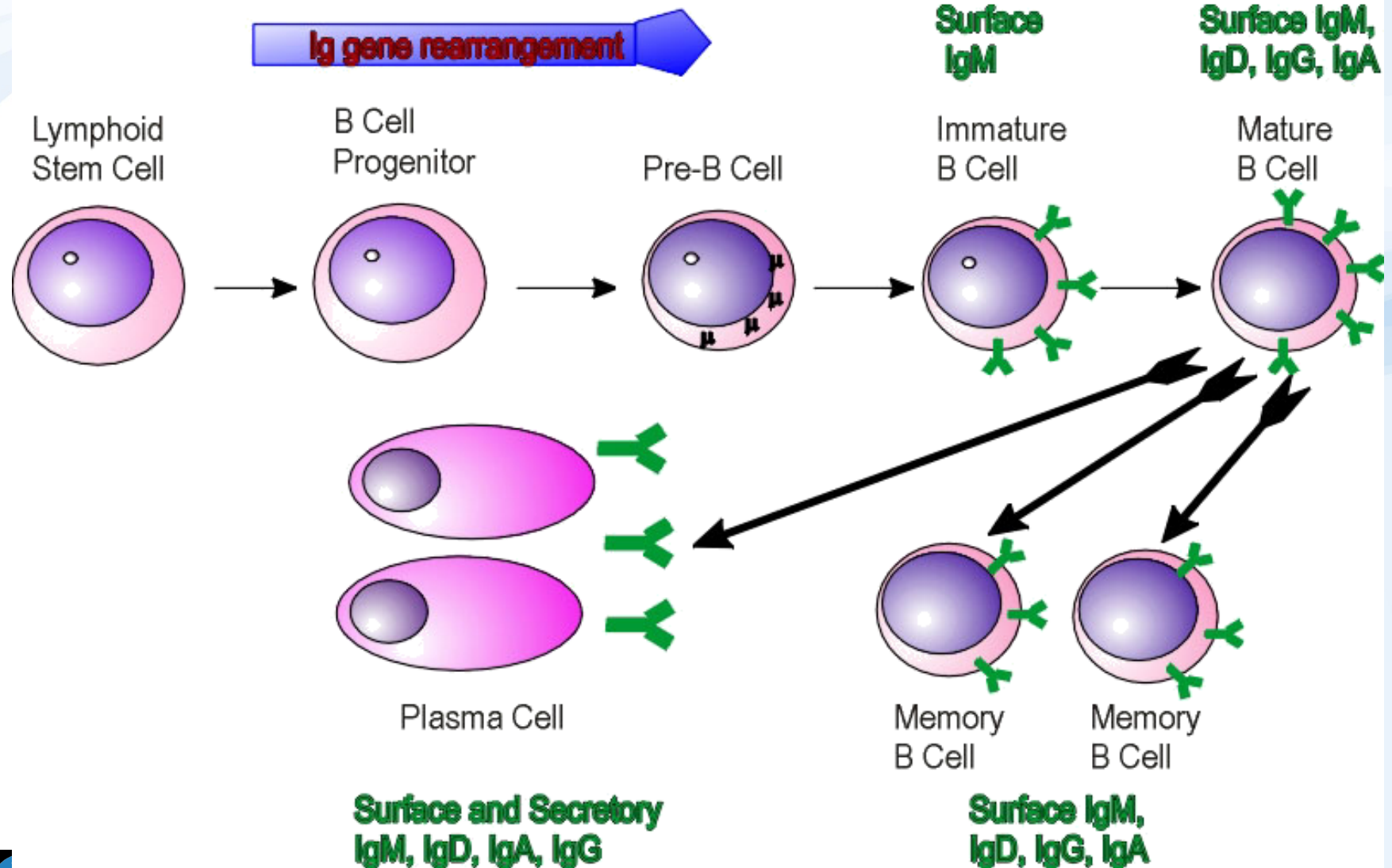
**Výsledek** → při dalších setkáních s Ag je v I.S. více (a lépe připravených) T- a B-buněk

**viz VIDEO: 10-T,B-clonal-proliferation.MOV**

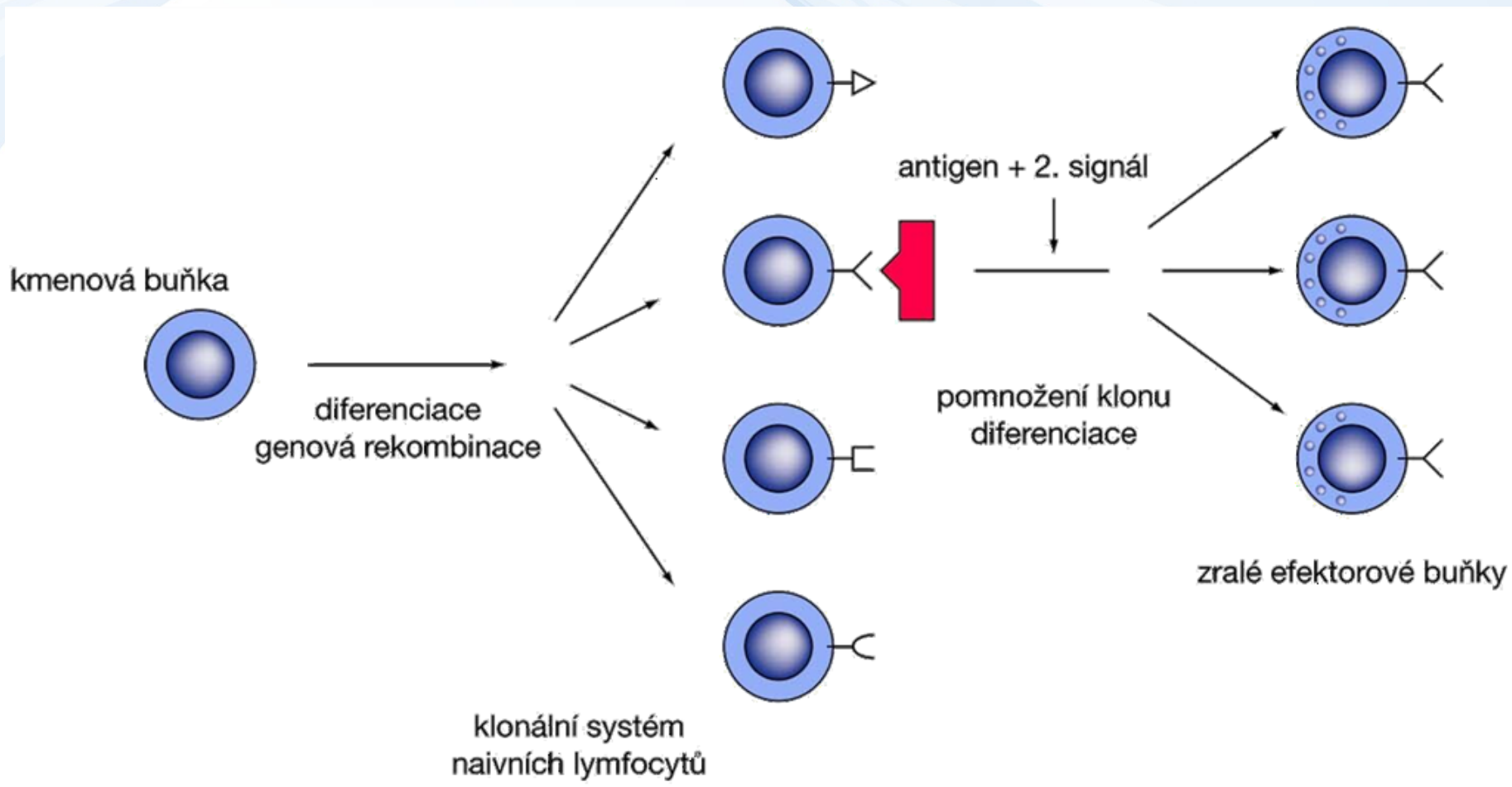
*time 0:00 - 03:33 - B-bb. od 03:33 ekvivalent - T-bb.*



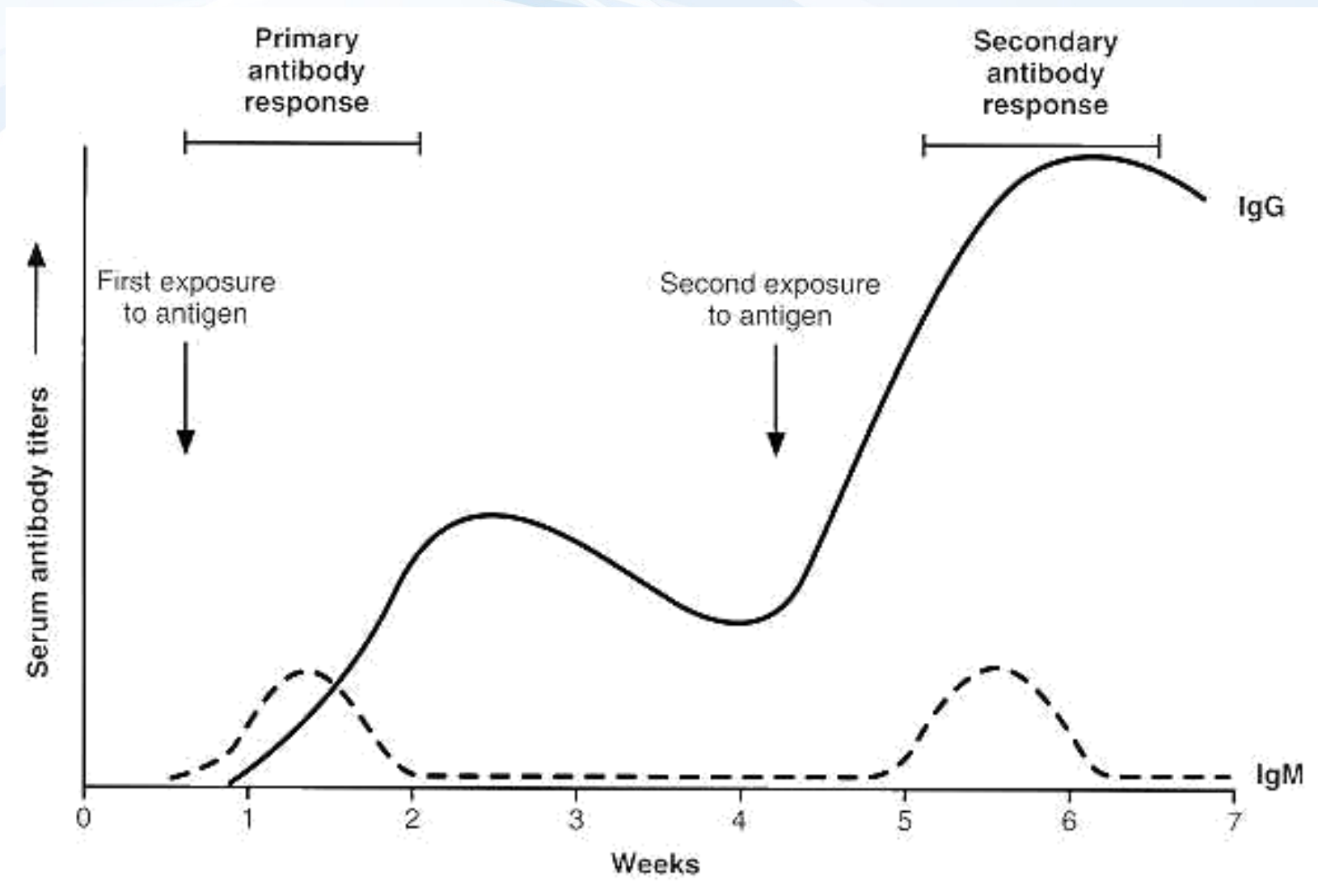
# B Lymphocyte Differentiation



# Antigenní specifita – klonální teorie



# Protilátková odpověď organismu po setkání s antigenem





Centrum pro výzkum  
toxických látek  
v prostředí

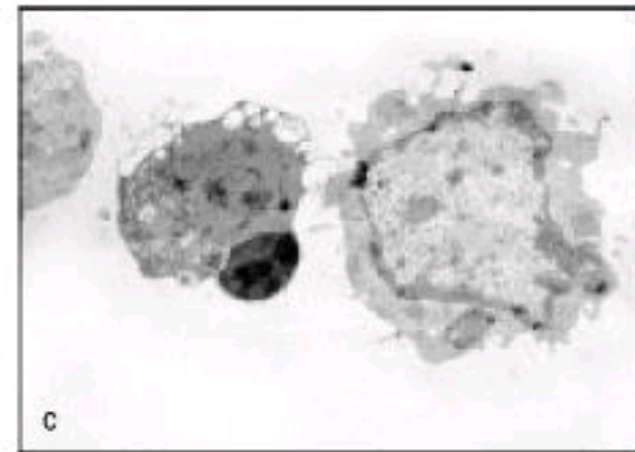
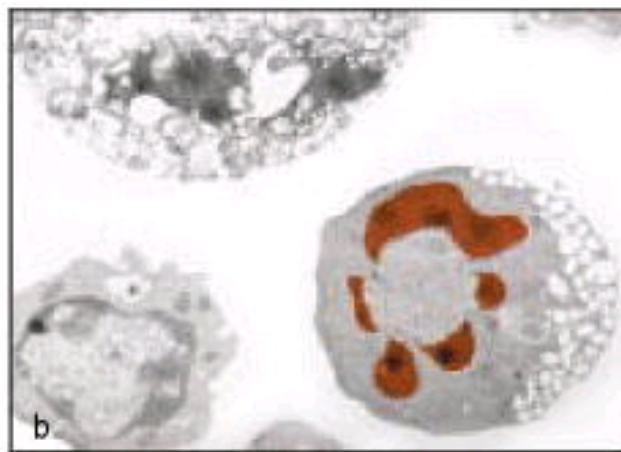
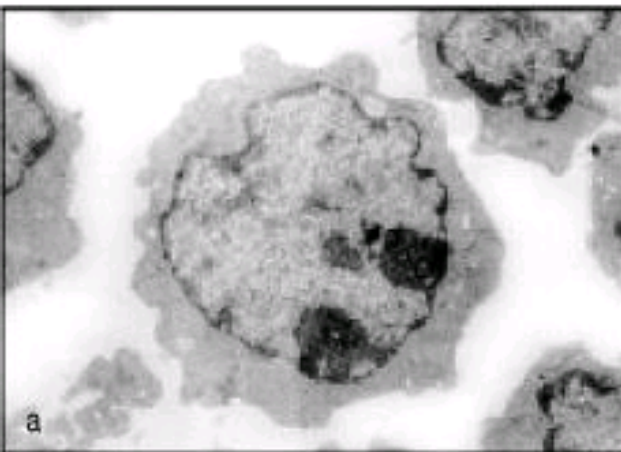
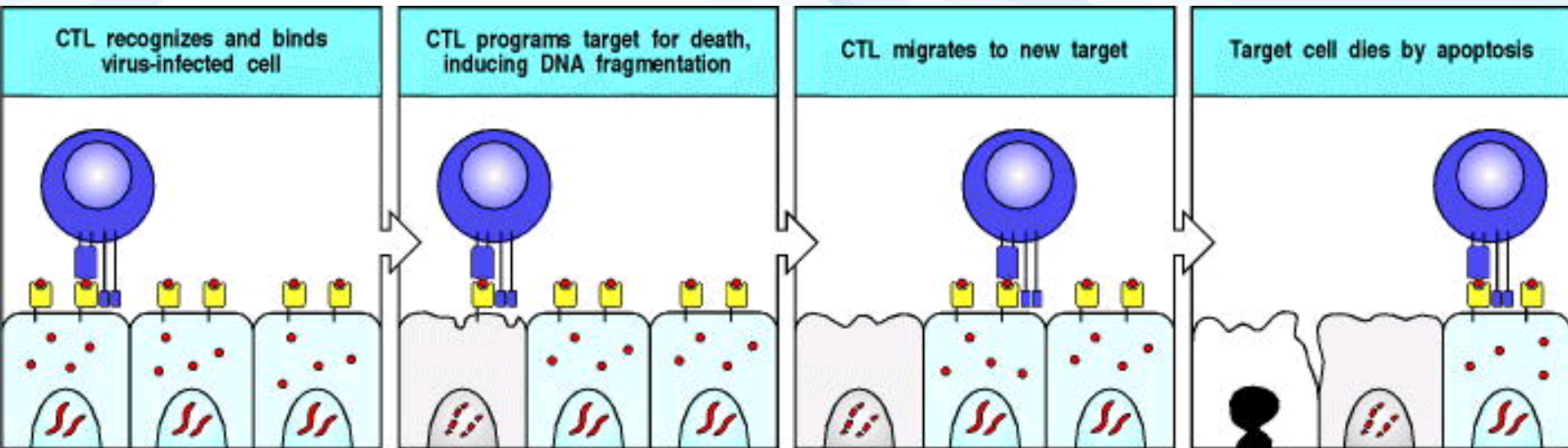
# REAKCE IMUNITNÍHO SYSTÉMU na různé typy antigenů

# Různé typy antigenů

- **Ag nezávislé na Thymu (TI „T-independent“)**
  - Polysacharidy, LPS: vyvolají jen produkci IgM, žádná paměť
- **T-závislé odpovědi**
  - Reakce založená na **Tc** (CD3+/CD8+)
    - Ag virů, nádorů + MHC-I → apoptóza infikovaných buněk
  - **Th1** reakce
    - Ag-MHC-II makrofagů (IL2) → aktivace MF
  - **Th2** reakce
    - Ag-MHC-II B-bb. (IL4) → indukce protilátkové odpovědi
  - **reakce NK buněk**
    - Rozpoznají málo MHC → apoptóza inf./nádor. Buněk
    - Mechanismy podobné jako **Tc** (mají receptory pro Fc)

**viz VIDEO: 11-Th1,2-responses.MOV**

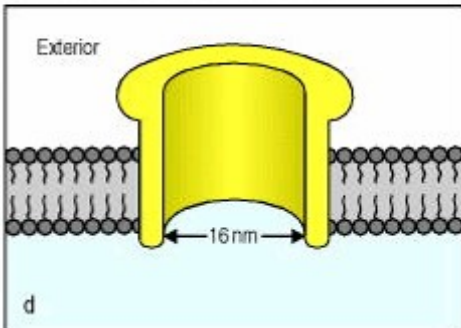
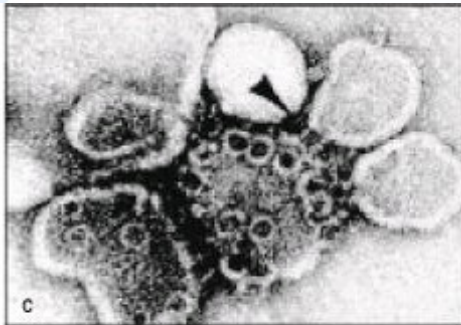
# Funkce Tc → indukce apoptozy



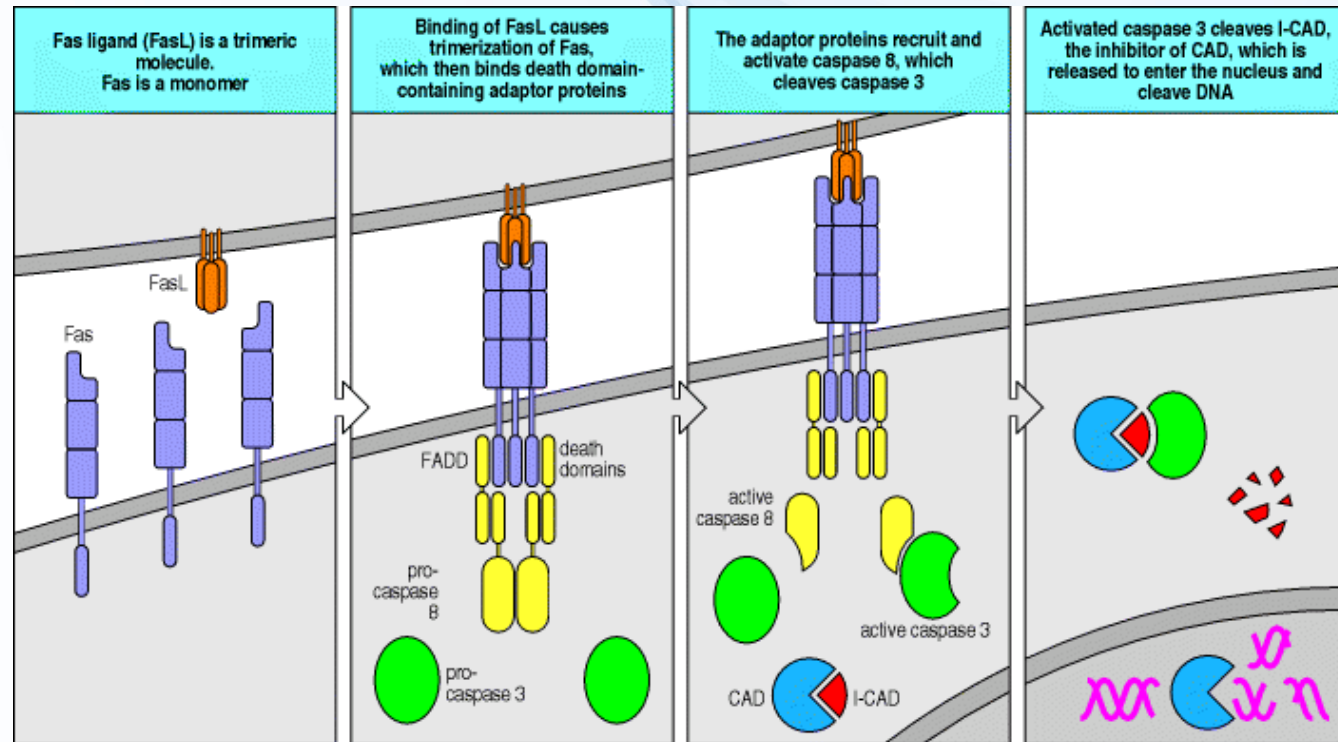


# Mechanismy indukce apoptozy indukované Tc

## 1) Perforiny, granzymy

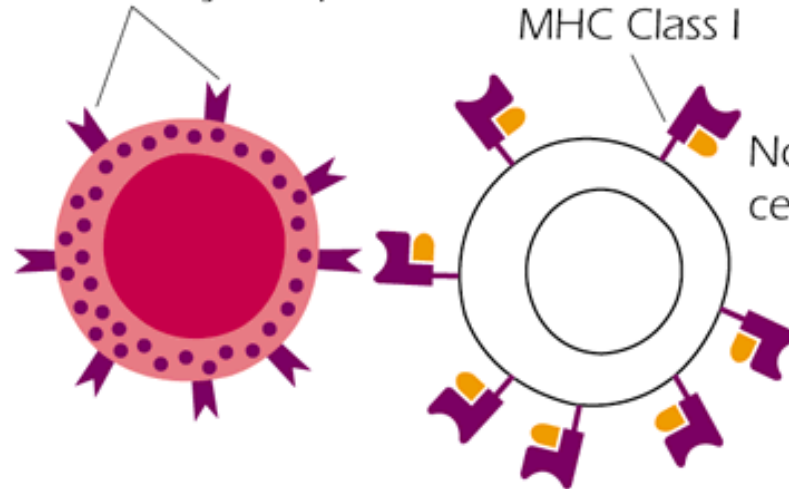


## 2) Fas ligand



# Působení NK buněk

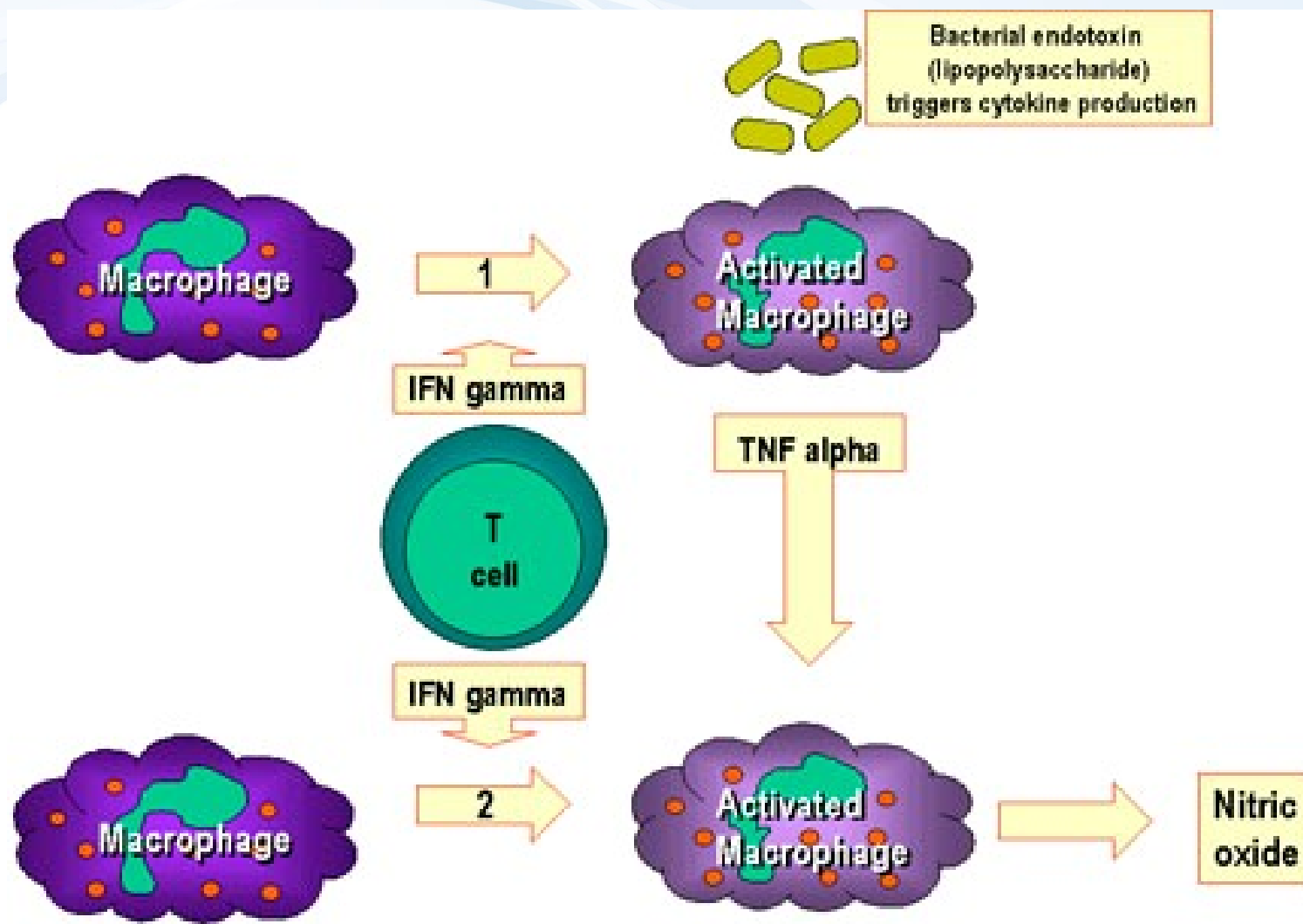
Killer cell inhibitory receptor



Killer cell inhibitory receptor



# Th1 buněčná odpověď



# Th2 buněčná odpověď

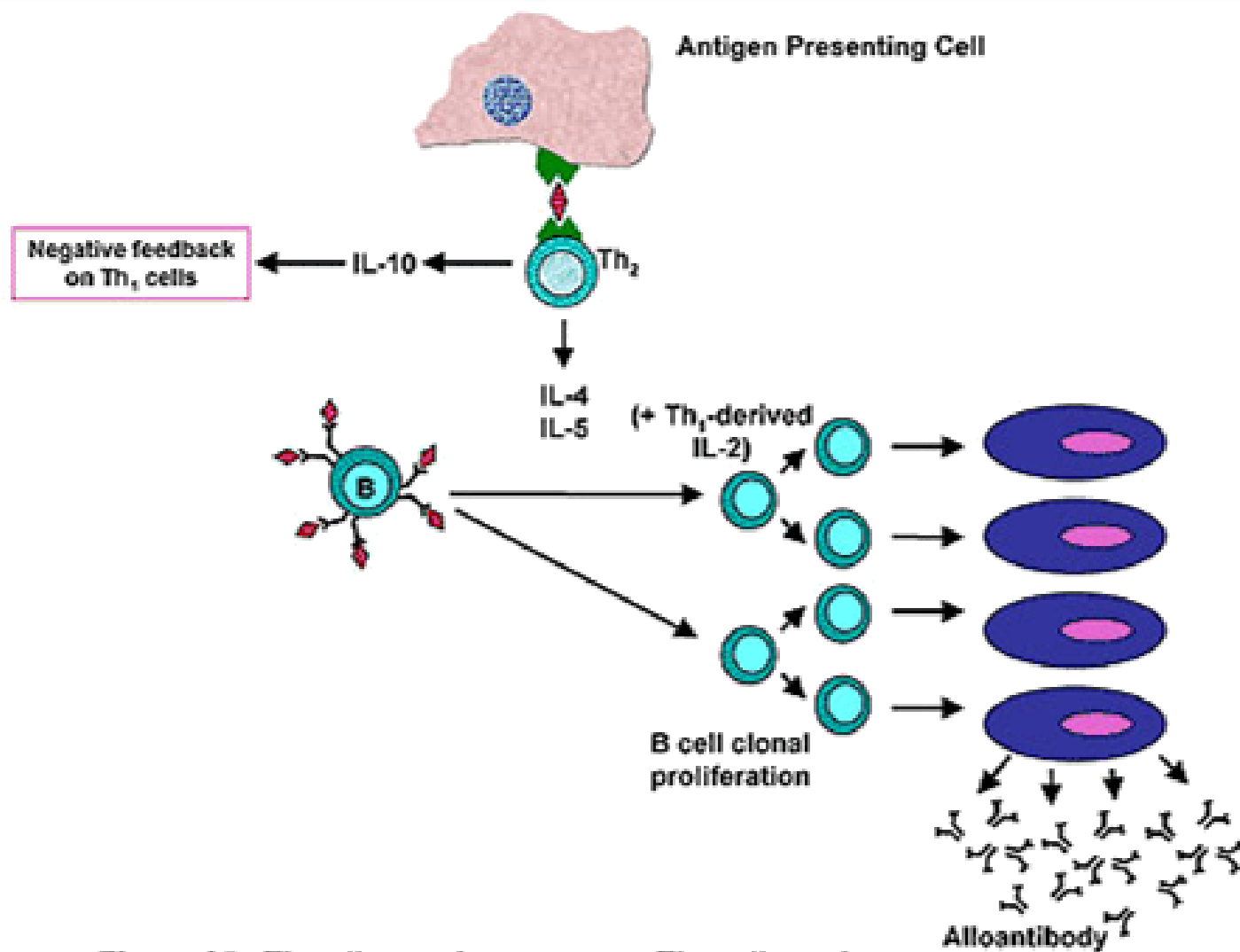


Figure 25. The allogeneic response - Th<sub>2</sub> cells and B cells.

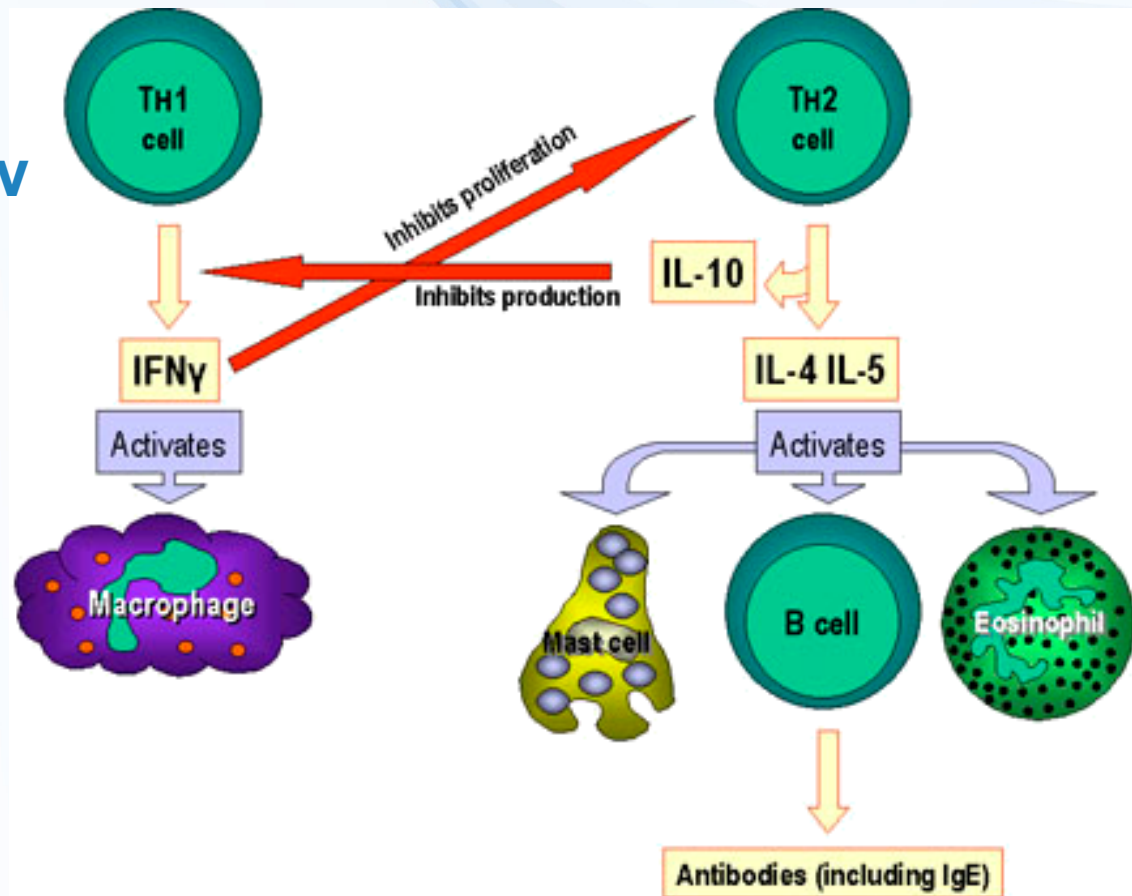
# Řízení / Kontrola Th1 vs. Th2

## Co rozhoduje jaká reakce nastane (Th1 vs. Th2) ?

- genetická výbava (CD4/CD8 ~ 2:1)
- prostředí (*uzlina vs. Peyer. plaky vs. slezina ...*)
- přísné řízení v rámci I.S.

## VIDEO 12

-ImmuneRegulation.MOV



# Regulace imunitních reakcí 1

## 1) Regulace antigenem

- množství Ag (více → vyšší intenzita odpovědi)
- po vymizení Ag zůstává příliš mnoho Plazmocytů, Th, Tc, které nesou jak Fas receptor (CD95) tak Fas ligand v membráně  
→ vzájemné ovlivnění / spojení → apoptóza

## 2) Regulace protilátkami

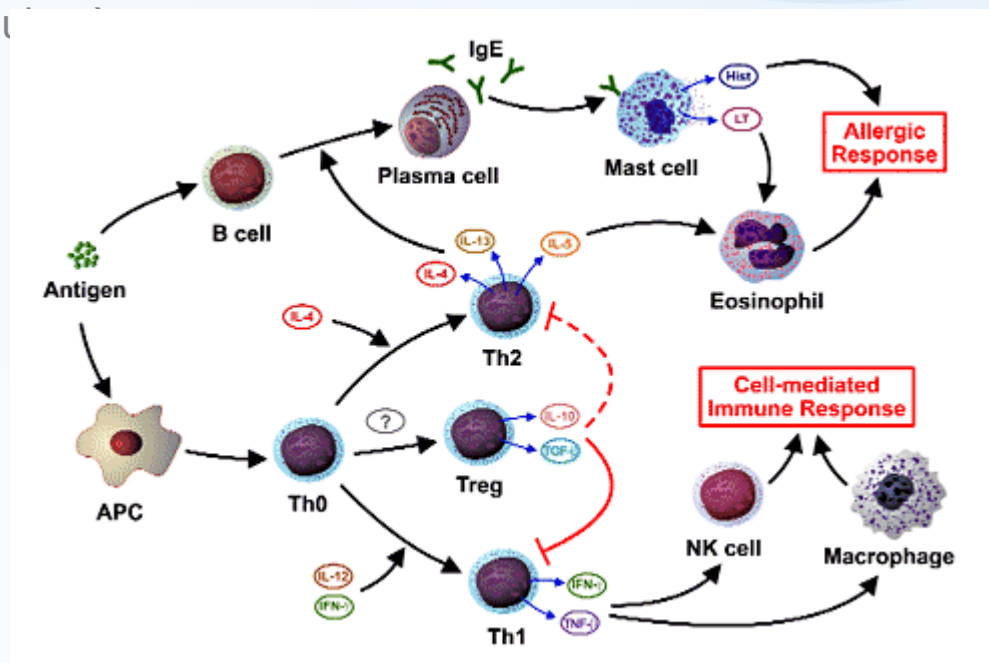
- vymizení Ag: příliš mnoho protilátek  
: vazba volných Ab na Fc receptory na bb. I.S. → inhibice

## 3) Regulace cytokiny a kontaktem

- velmi důležité kontroly (viz Th1/Th2 regulace)

## 4) Suprese T-buňkami (**Treg**)

- zvláštní populace T-buněk (CD4+)



# Regulace imunitních reakcí 2

## 5) NEUROENDOKRINNÍ REGULACE

- Existují velmi úzké vazby mezi IS / hormony / CNS

- lymfocyty nesou receptory pro noradrenalin, kortikosteroidy, růstový hormon, tyroxin, e (obecný stres → syntéza kortizolu: inhibice IS)
- degranulace mastocytů ↔ bolest (CNS)
- leukocyty produkují hormony (ACTH, TSH, endorfiny)
- cytokiny ovlivňují CNS (IL1, IL6, TNF...)

- Chemický stres*  
→ nepřímý vliv na IS (viz dále)

