



Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

IMUNOTOXIKOLOGIE

Antigenně-specifické imunitní reakce

Luděk Bláha

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

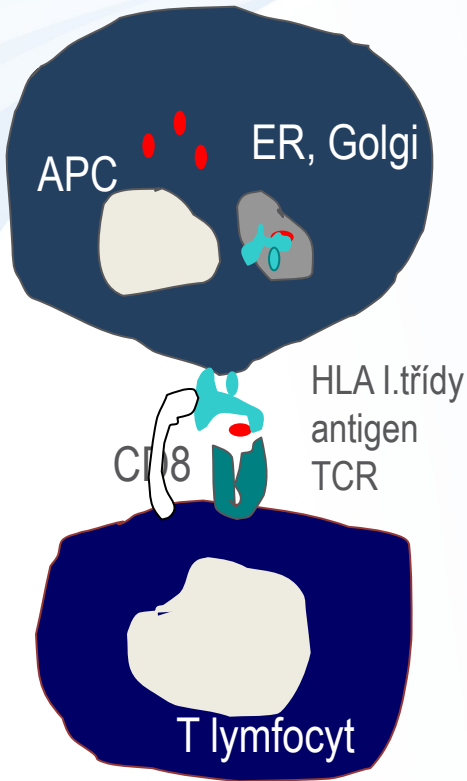
2) T-buňky (T-bb. receptory TCR) zhodnotí představené Ag a rozhodnou co dál:

Ag-MHCII – rozhodují CD4+ T-bb.

Ag-MHCI – rozhodují CD8+ T-bb.

(details viz dále)

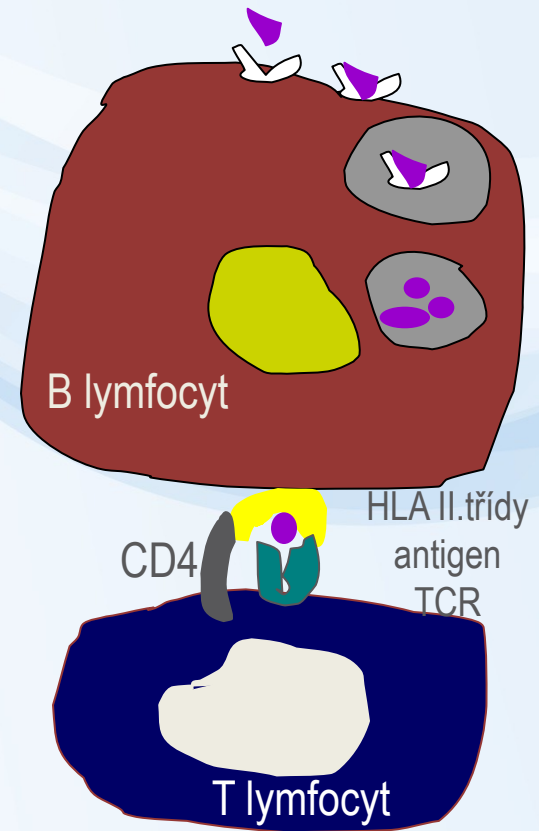
Souhrn- cesty prezentace antigenu



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

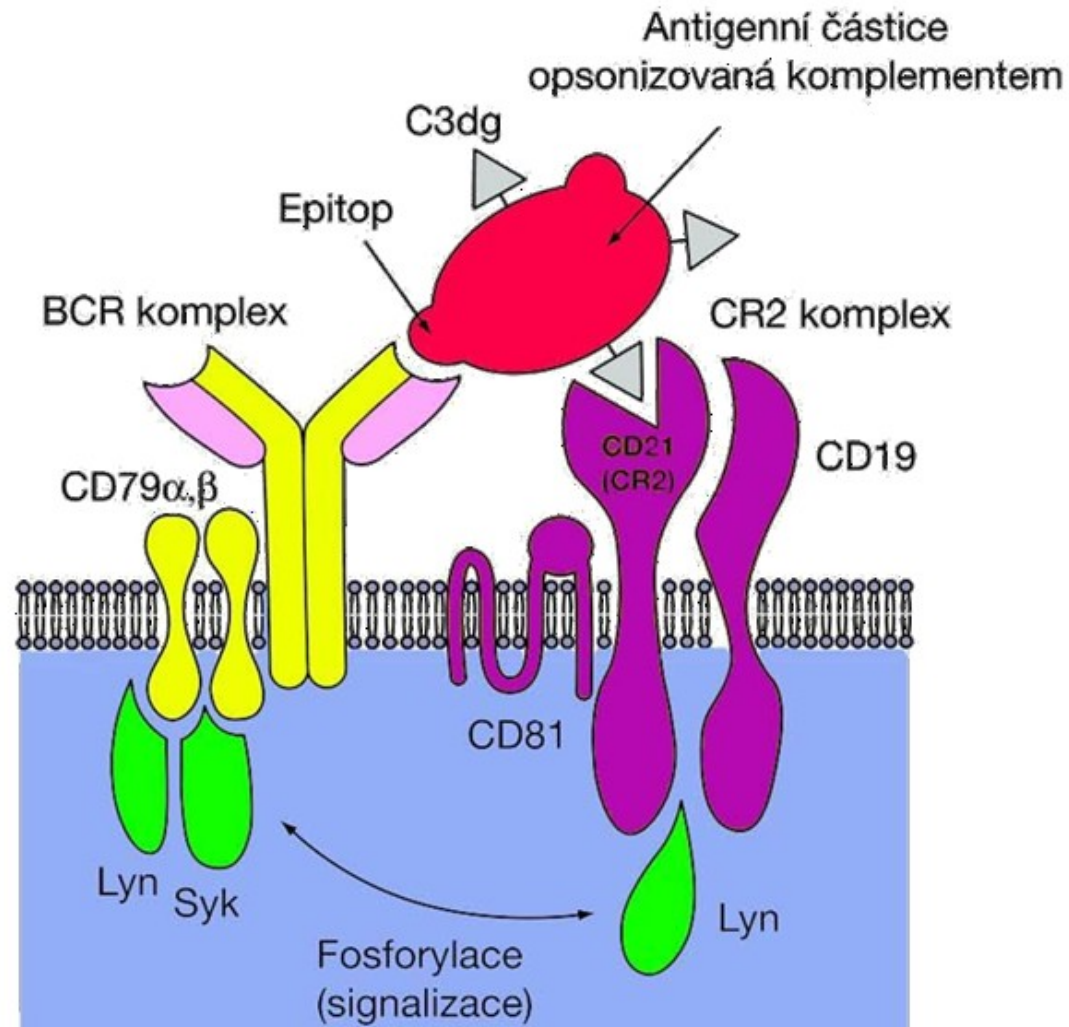
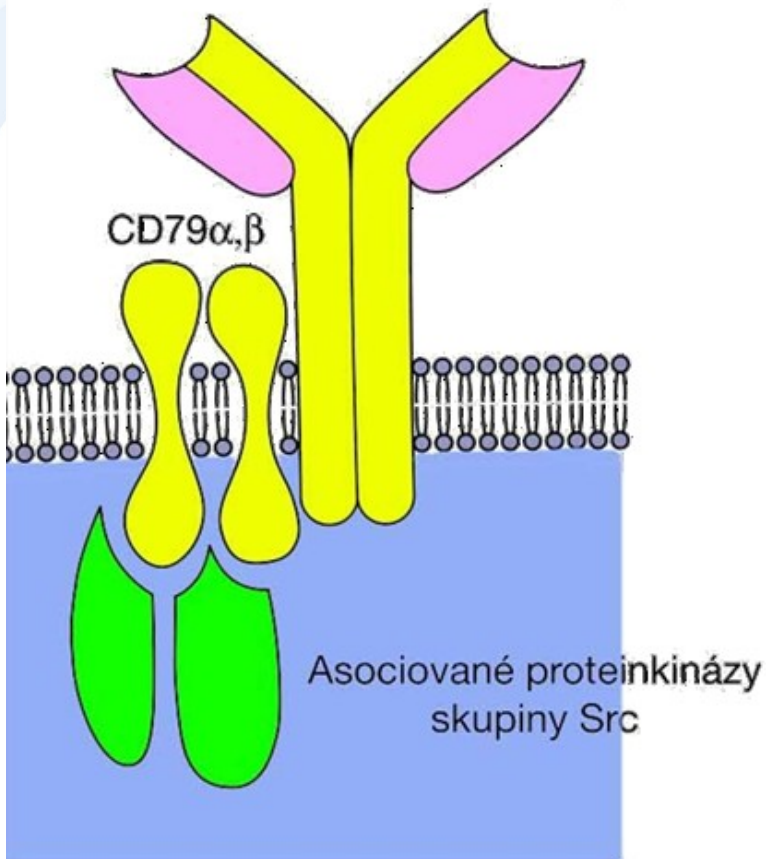
time 0:00 - 05:30 (BcR)

(prezentace 0:00 – 3:40 hlavní / pak transkripce-translace)



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

(prezentace 0:00 – 01:20 / pak od 02:40

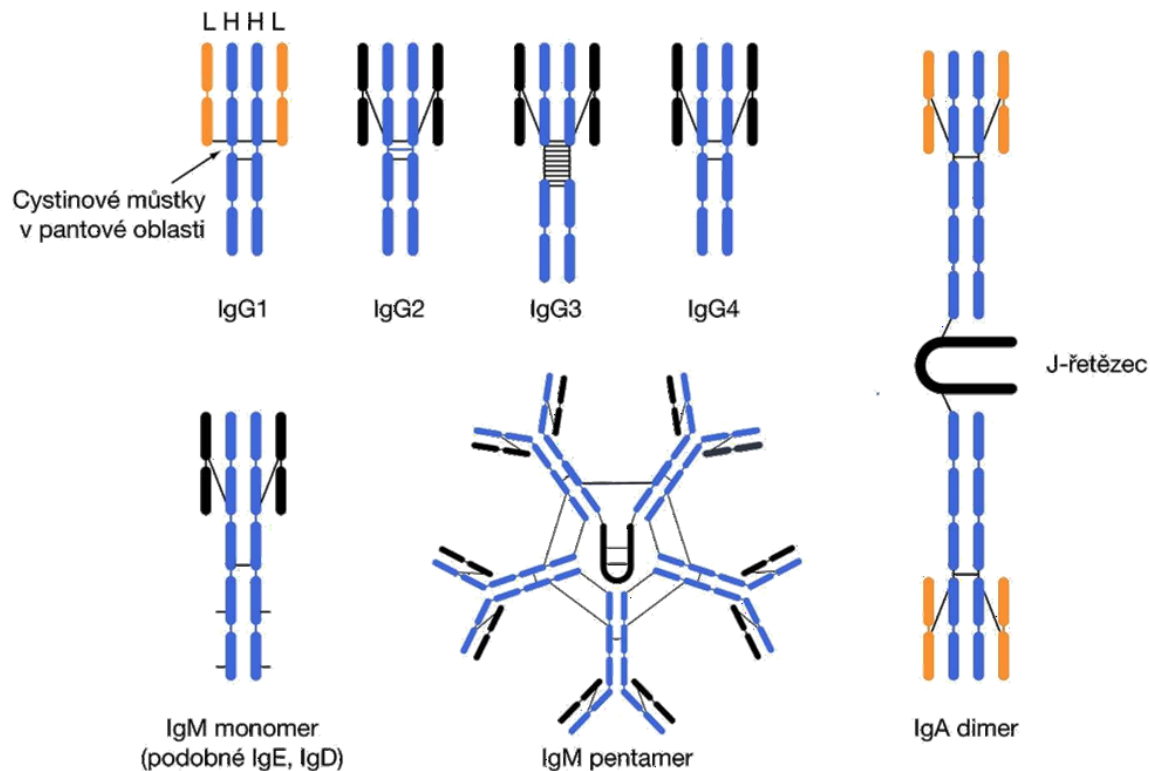
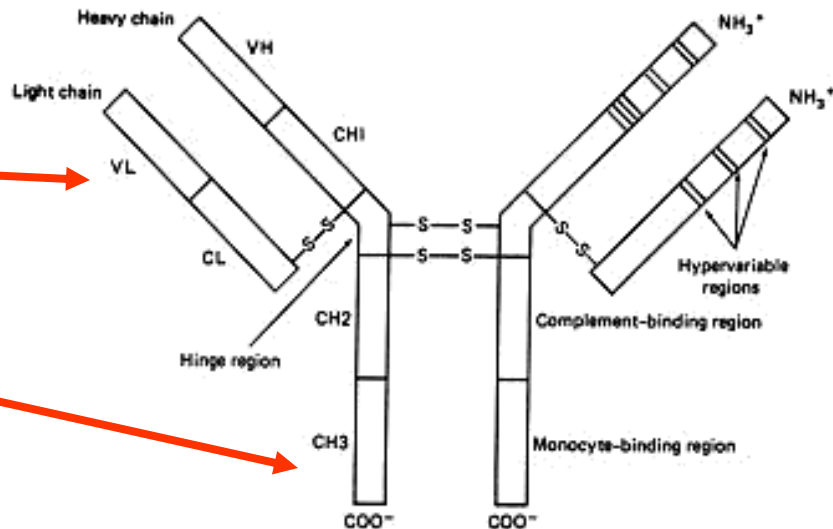
01:20-02:40: další detaily k izotypovému přesmyku/class switch)



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 ₁	9	21	heterocytotropic
IgG ₂	3	20	antibody
IgG ₃	1	7	
IgG ₄	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

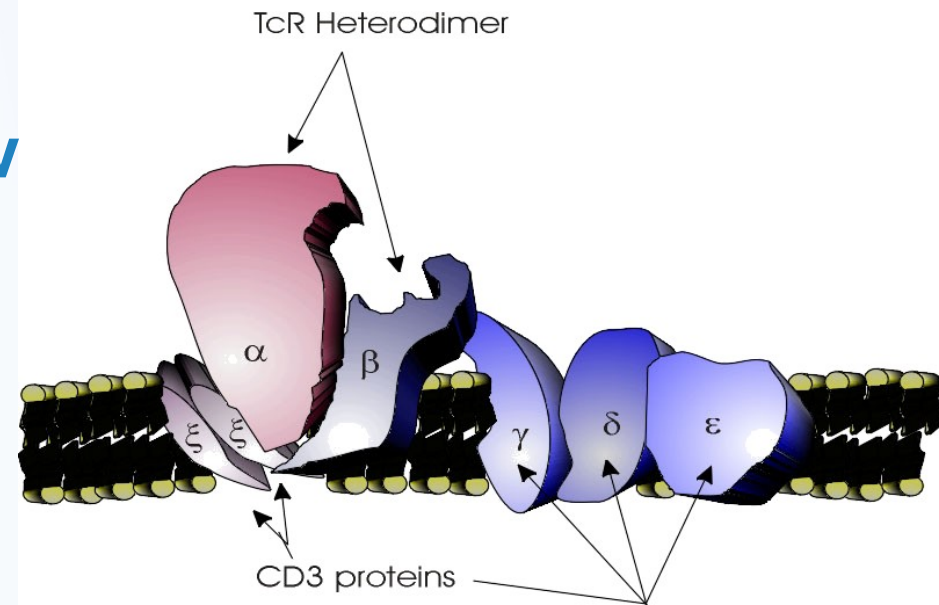
- **TcR (T-cell Receptor)**

- 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
start od 05:30

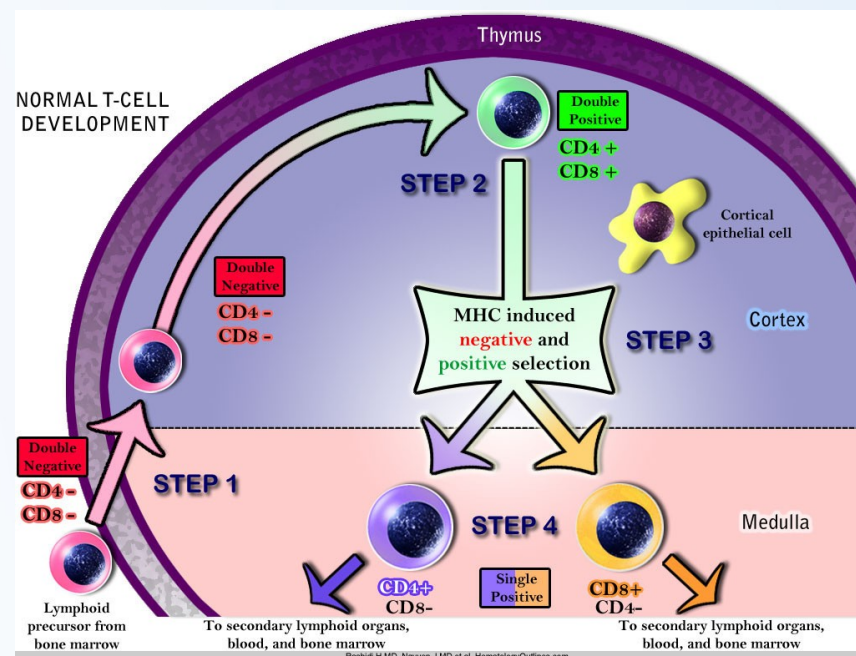
T Cell Receptor Complex



Jak se T-buňky učí / Zrání T-buněk

- **Nezralé T buňky (thymocyty)**
 - nesou vždy CD3 (= T-buněčný receptor) a oba CD4 + CD8 (rozpoznávající MHCII a MHCI)
- **Zrání v Thymu**
 - 1 - Positivní selekce – v kůře brzlíku:
 - T-buňky, které se nenavážou (nerozpoznají MHCI nebo MHCII) → apoptoza
 - 2. Negativní selekce – v dřeni:
 - Příliš silná vazba (nebezpečná pro správnou funkci IS) → apoptoza
- **Zralé T-buňky – ztratí CD4 nebo CD8 (který se nezapojil během zrání)**
 - Výsledek – buňky které migrují do lymfatických tkání / do krve
 - CD3+/CD4+ (Th buňky) mneCD3+/CD8+ (Tc buňky)

viz VIDEO: 03-T-cell education.mov



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)-produkující 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.

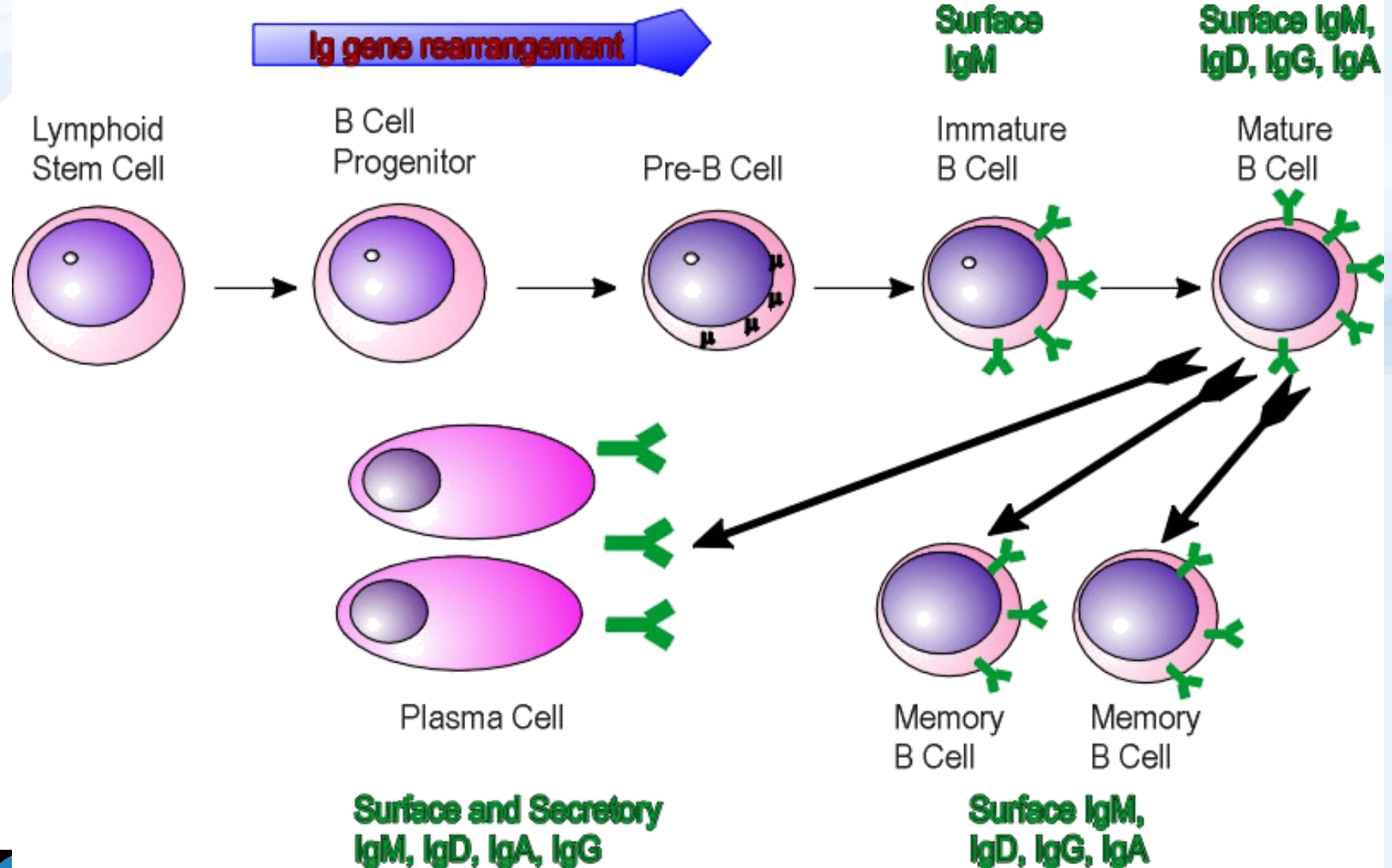
Výsledek → při dalších setkáních s Ag je v I.S. více (a lépe připravených) T- a B-buněk

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

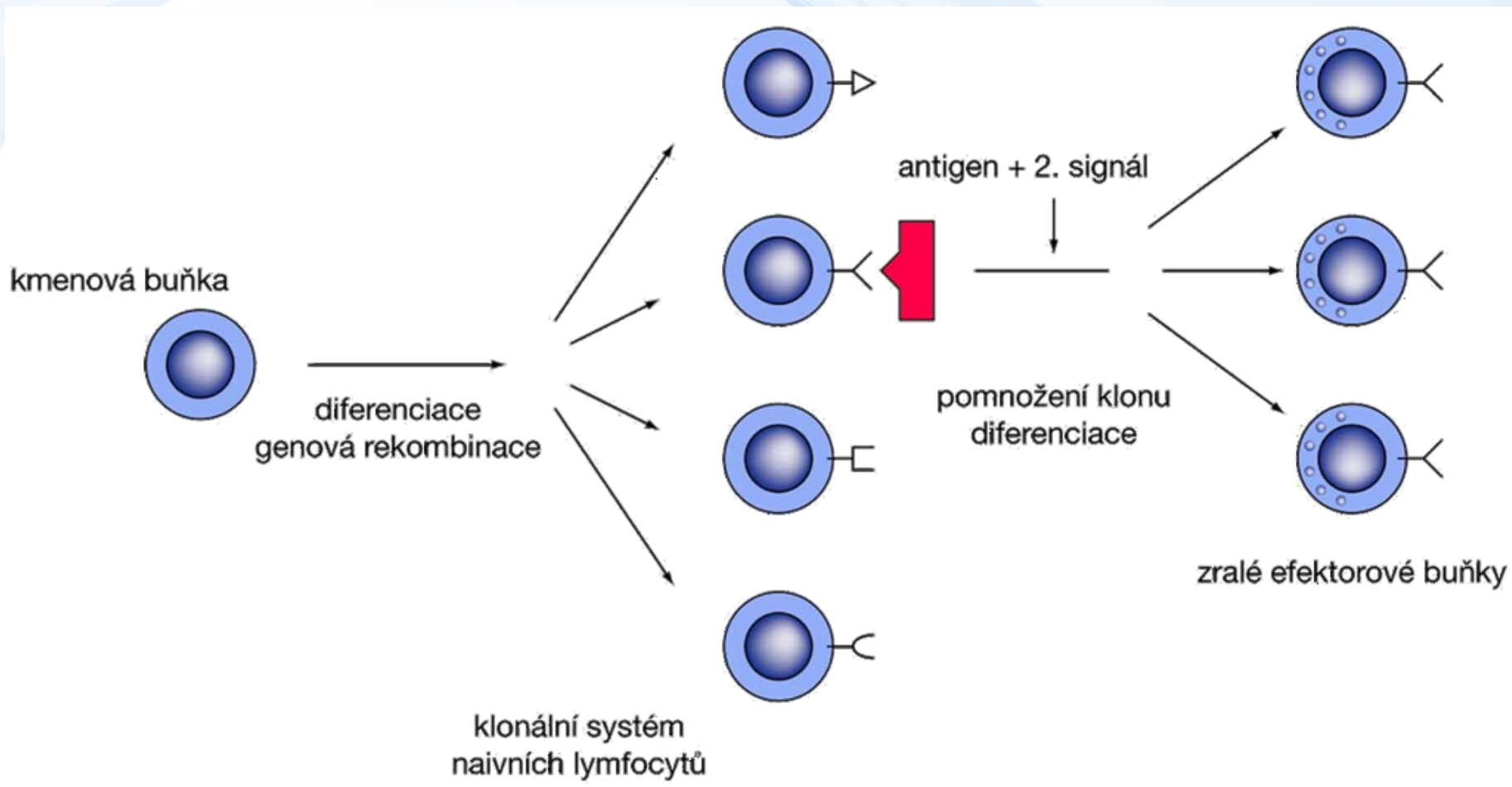
time 0:00 - 03:33 - B-bb. od 03:33 ekvivalent - T-bb.



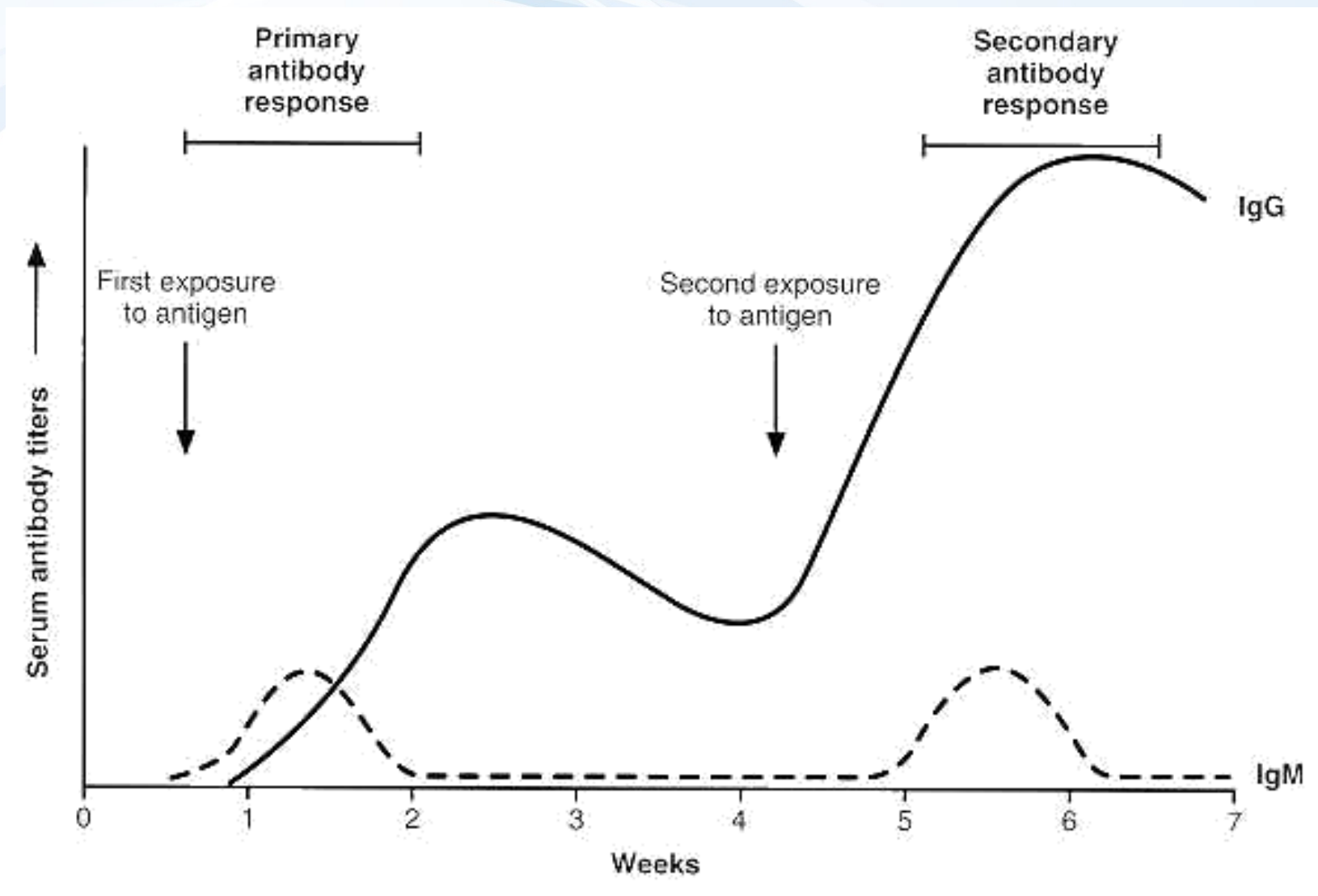
B Lymphocyte Differentiation



Antigenní specifita – klonální teorie



Protilátková odpověď organismu po setkání s antigenem





Centrum pro výzkum
toxických látek
v prostředí

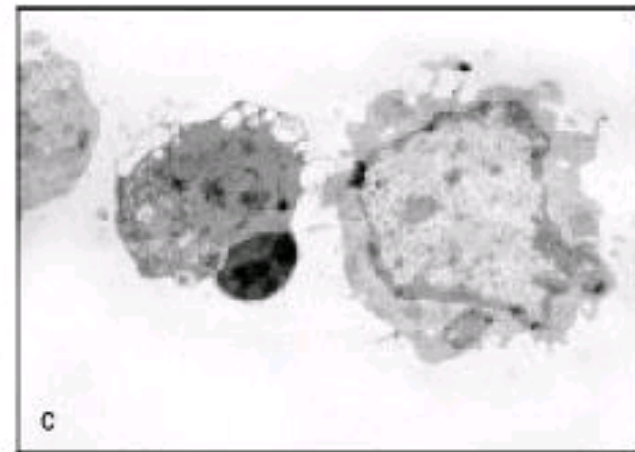
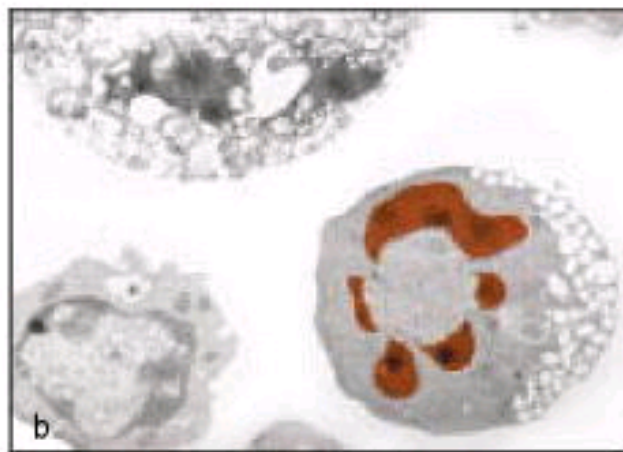
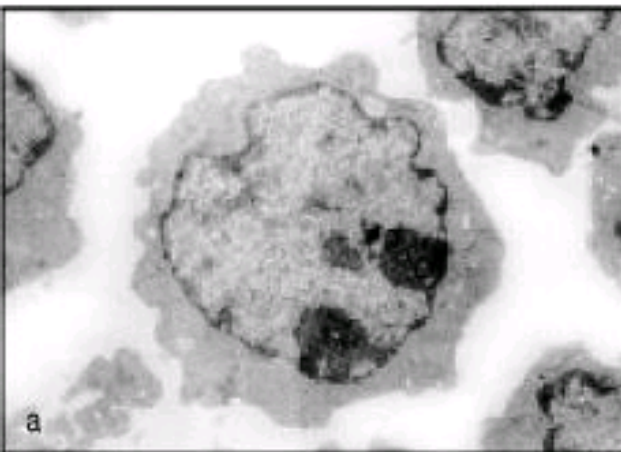
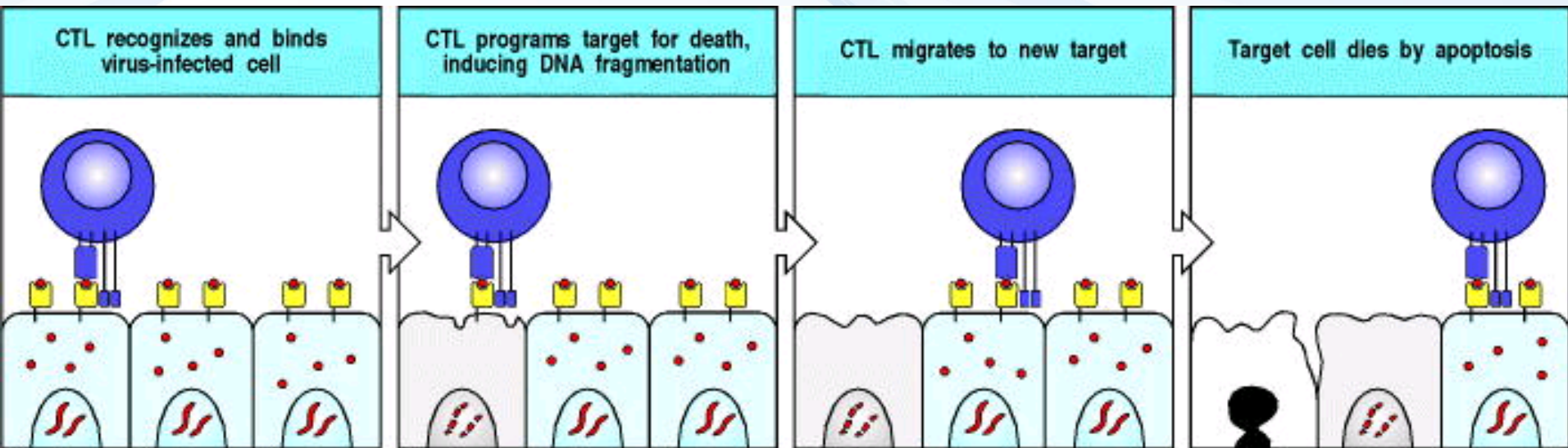
REAKCE IMUNITNÍHO SYSTÉMU na různé typy antigenů

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)

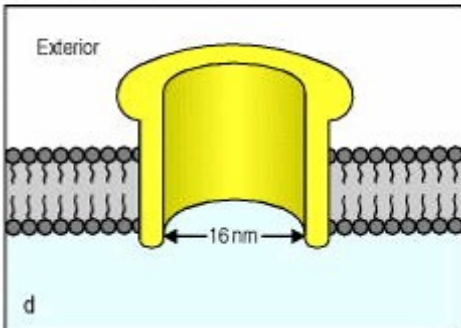
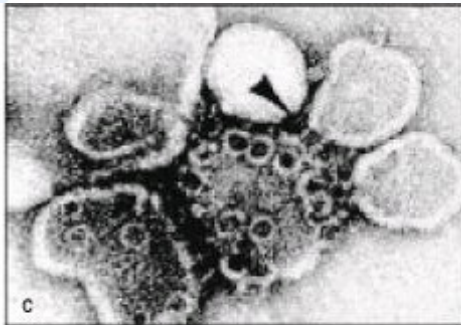
viz VIDEO: 11-Th1,2-responses.MOV

Funkce Tc → indukce apoptozy

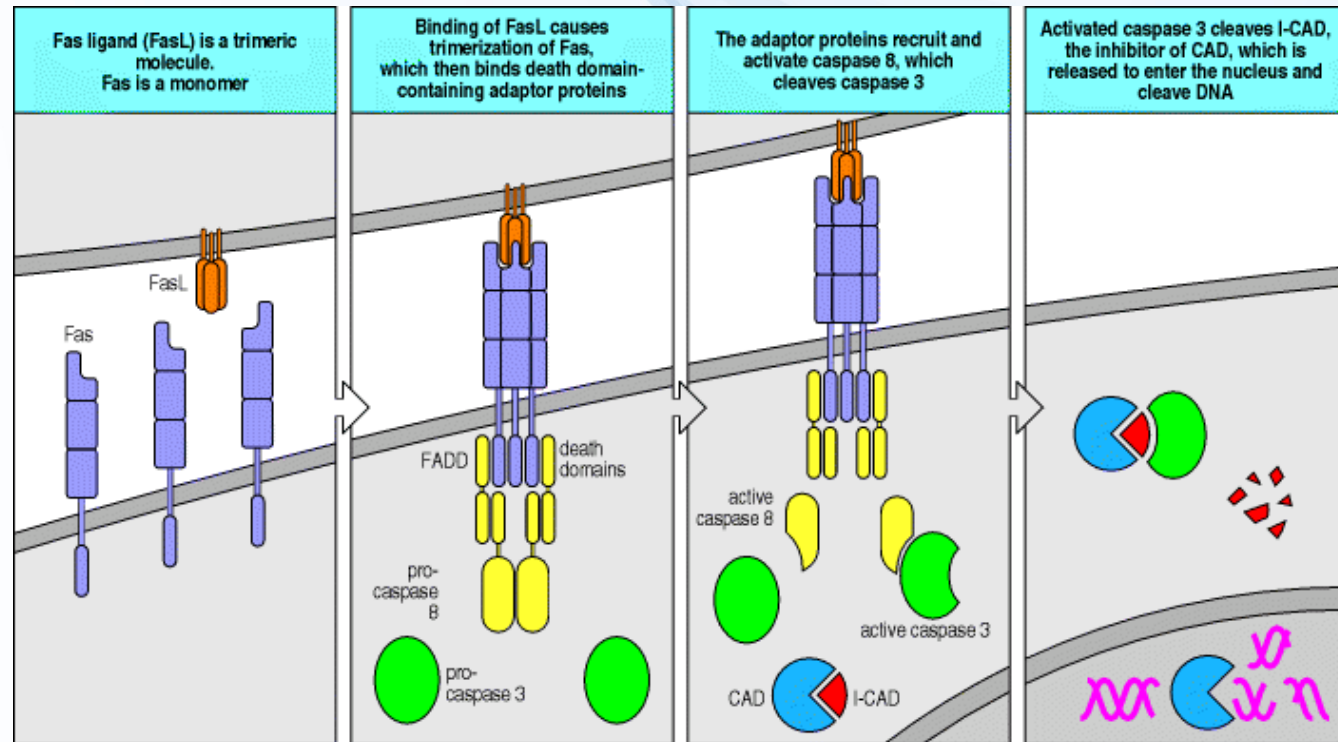


Mechanismy indukce apoptozy indukované Tc

1) Perforiny, granzymy

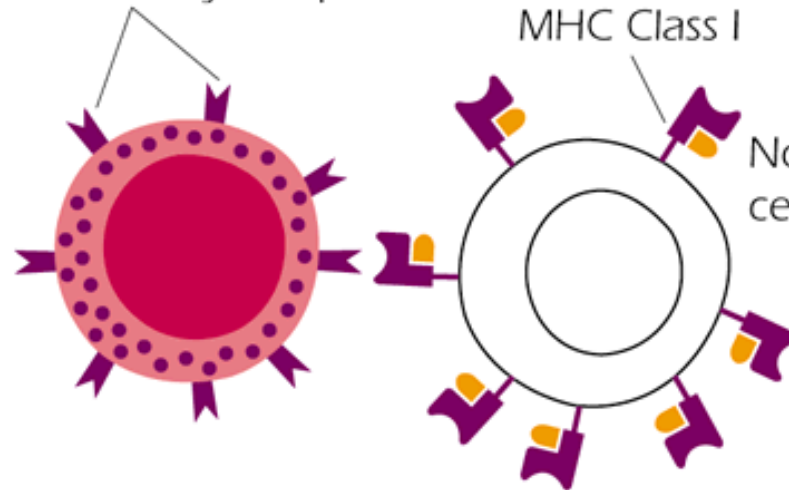


2) Fas ligand



Působení NK buněk

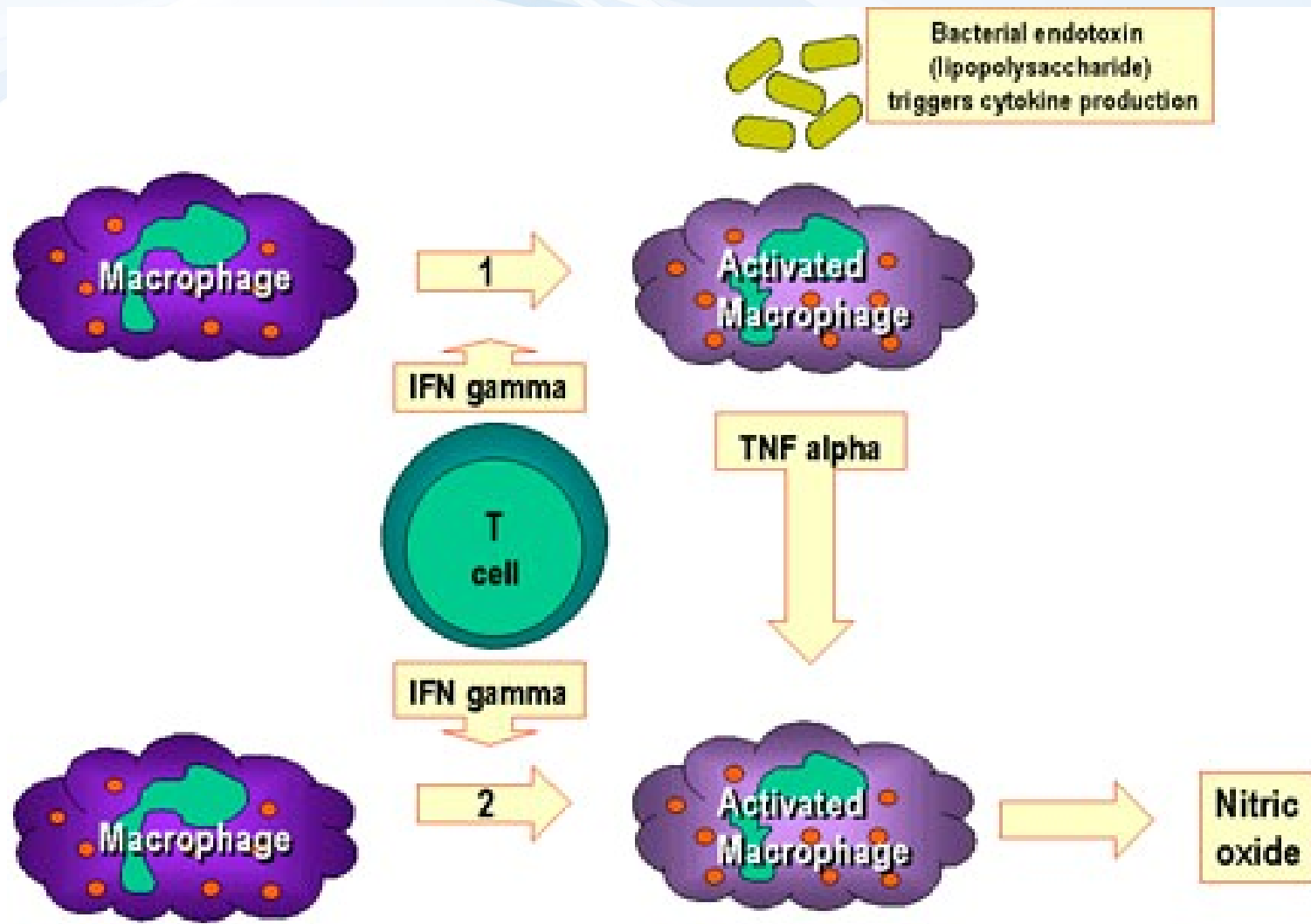
Killer cell inhibitory receptor



Killer cell inhibitory receptor



Th1 buněčná odpověď



Th2 buněčná odpověď

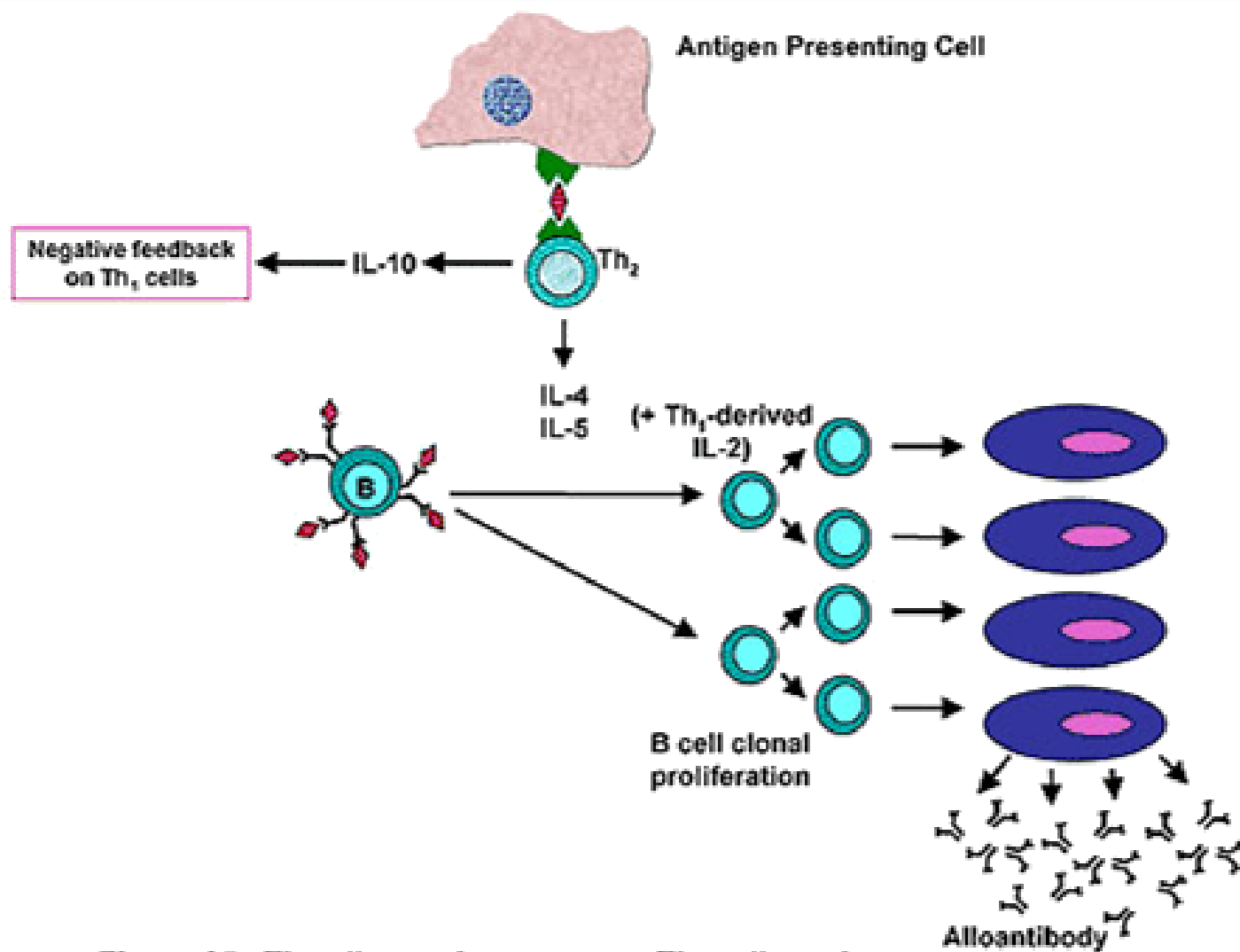


Figure 25. The allogeneic response - Th₂ cells and B cells.

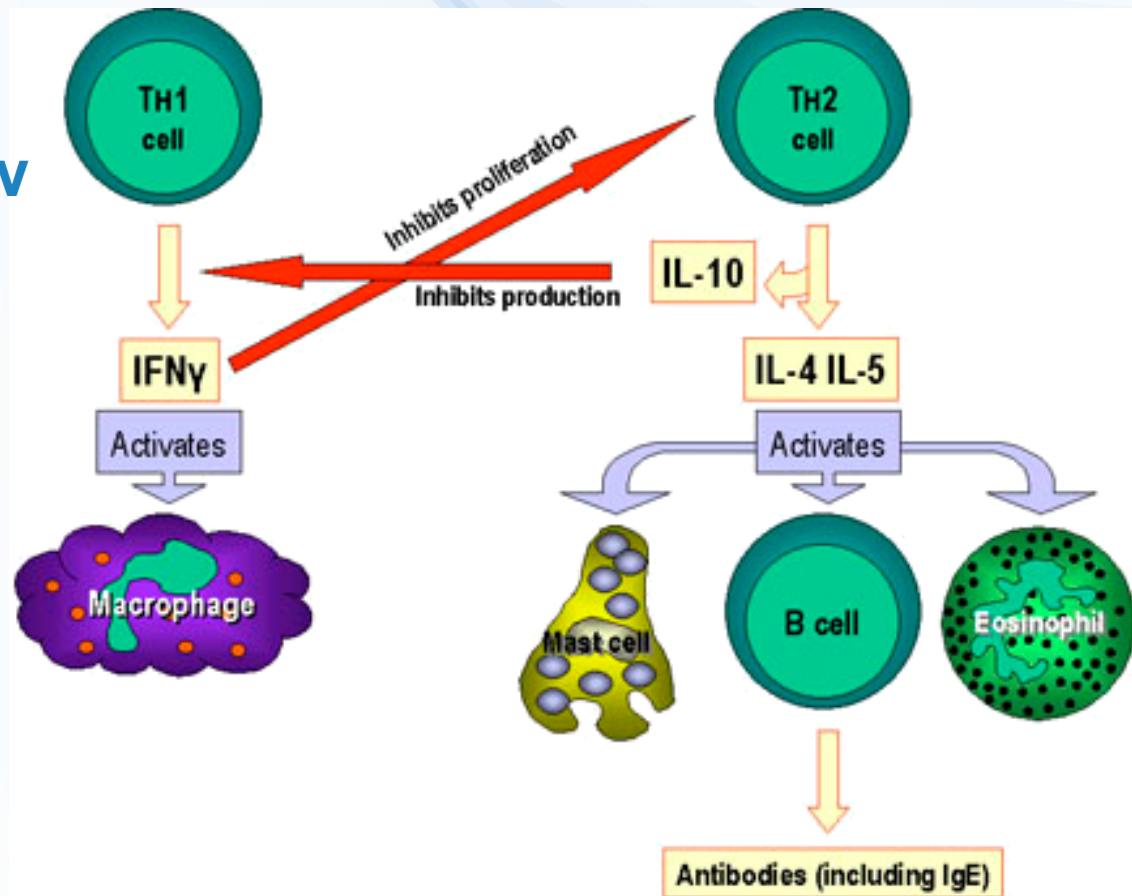
Řízení / Kontrola Th1 vs. Th2

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 Plasmocytů, Th, Tc, které nesou jak Fas receptor (CD95) tak Fas ligand v membráně
→ vzájemné ovlivnění / spojení → apoptóza

2) Regulace protilátkami

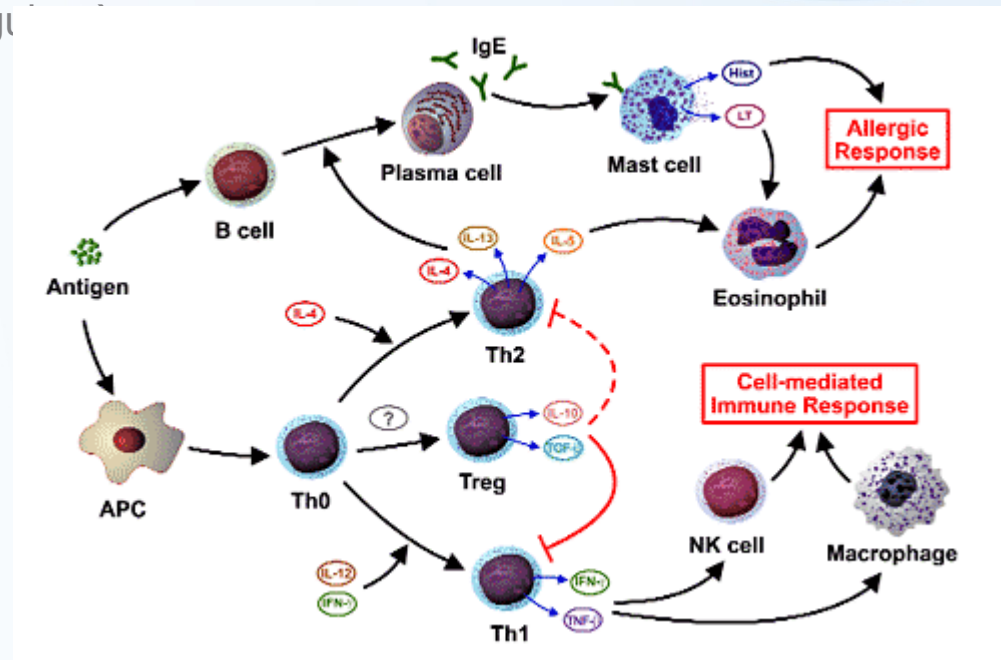
- vymizení Ag: příliš mnoho protilátek
: vazba volných Ab na Fc receptory na bb. I.S. → inhibice

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)

