

Імунна відповідь та активація лімфоцитів

Сигнали, що необхідні для
активації лімфоцитів

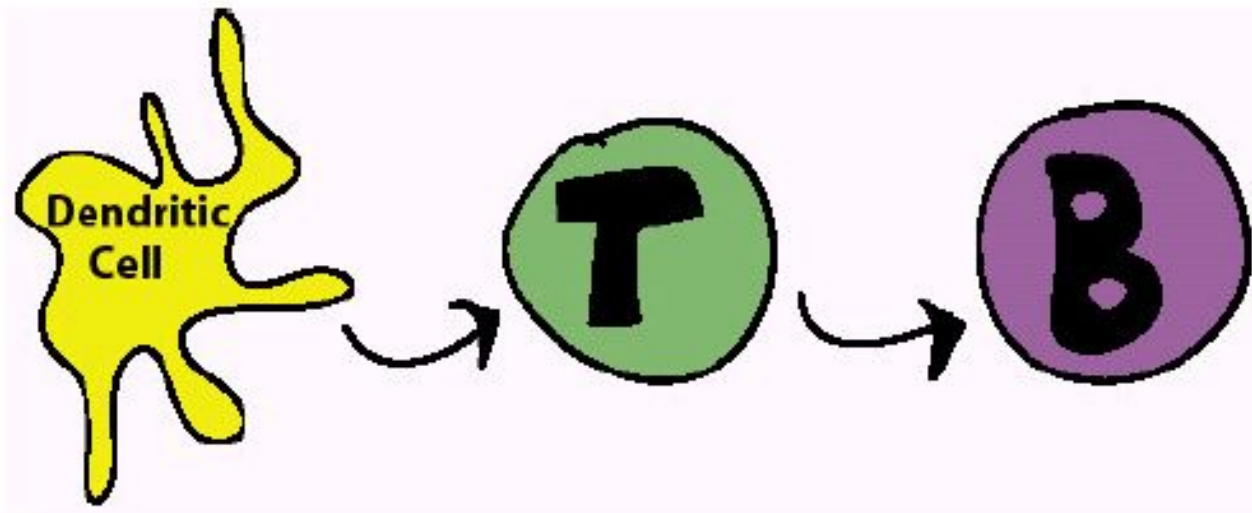


-- Так ты из-за рифмы будешь на меня всякую неправду сочинять? --
вскипел Знайка.

-- Конечно, -- ответил Незнайка. -- Зачем же мне сочинять правду?

Правду и сочинять нечего, она и так есть.

Logic of the RAG immune response



Ham. To be, or not to be, I there's the point,
To Die, to sleepe, is that all? I all:
No, to sleepe, to dreame, I mary there it goes,
For in that dreame of death, when wee awake,
And borne before an euerlasting Iudge,
From whence no passenger euer retur'nd,
The vndiscovered country, at whose sight
The happy smile, and the accursed damn'd.
But for this, the ioyfull hope of this,
Whol'd beare the scornes and flattery of the world,
Scorned by the right rich, the rich cursed of the poore?

Immune response:

- To be, or not to be, that is the question



Здатність викликати імунну відповідь залежить від:

- Чужорідності (здатність зв'язуватись з рецепторами природного імунітету)
- Шкідливості (здатність призводити до загибелі власних клітин)
- Наявності Т-епітопів
- Відсутності чогось свого (?)

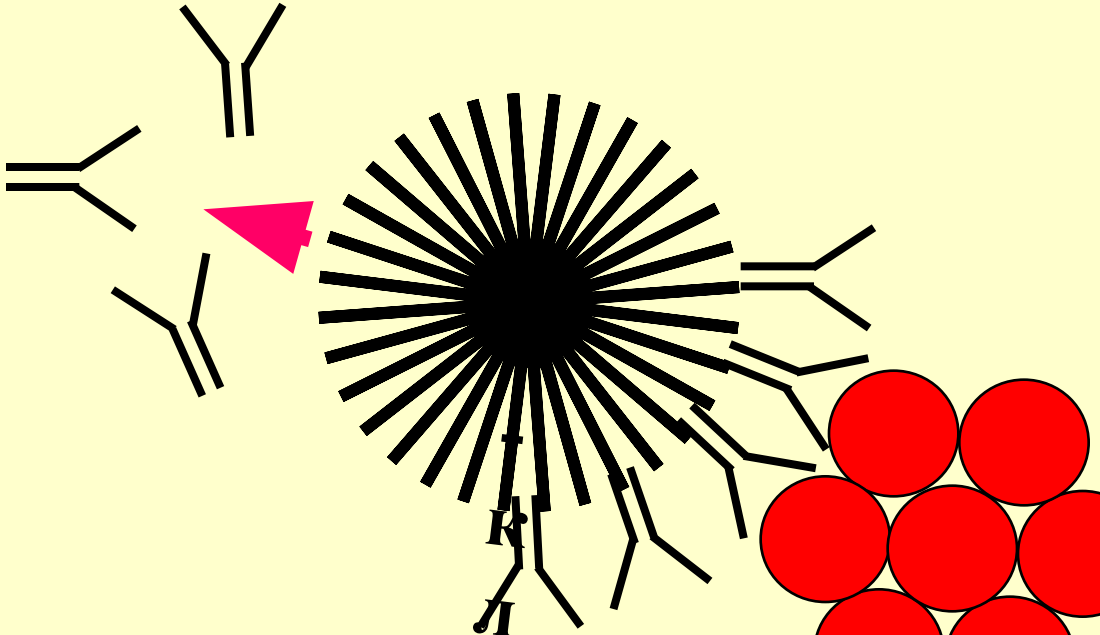
Імунногенність проявляється як здатність антигену:

- викликати проліферацію специфічних клонів В- і Т-лімфоцитів
- викликати синтез антитіл нащадками В-клітин (плазмацитами)
- сприяти переключенню класу антитіл (з низько-афінних IgM на високо-афінні IgG і IgA)
- індукувати синтез цитокінів (ІЛ-2, ИФ- γ) Т-клітинами (хелперами)
- утворювати клітини пам'яті та формувати імунну пам'ять

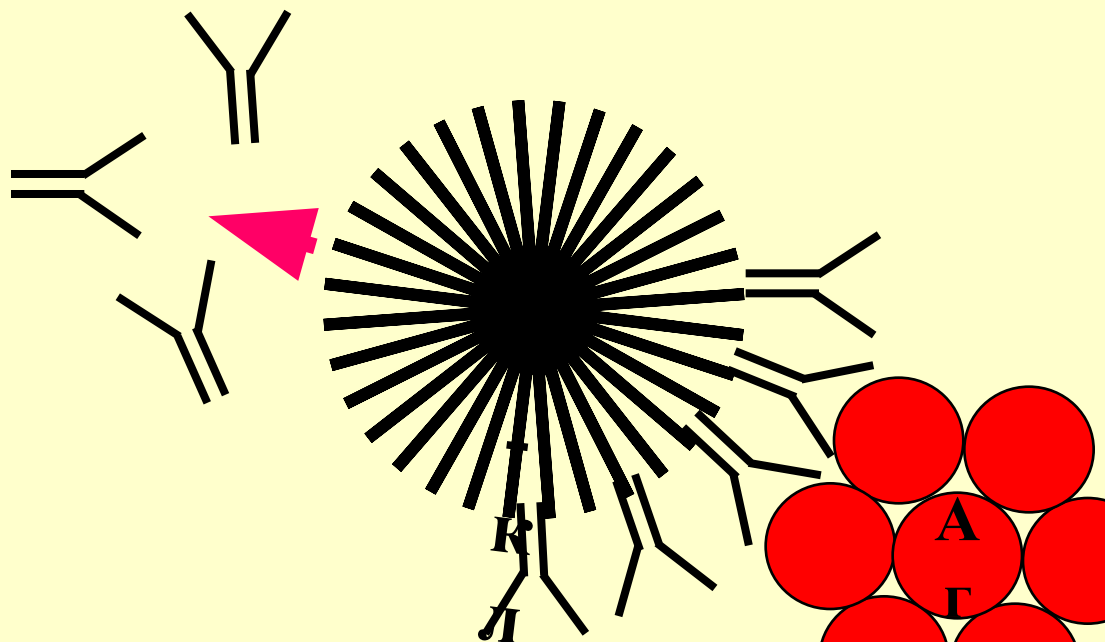
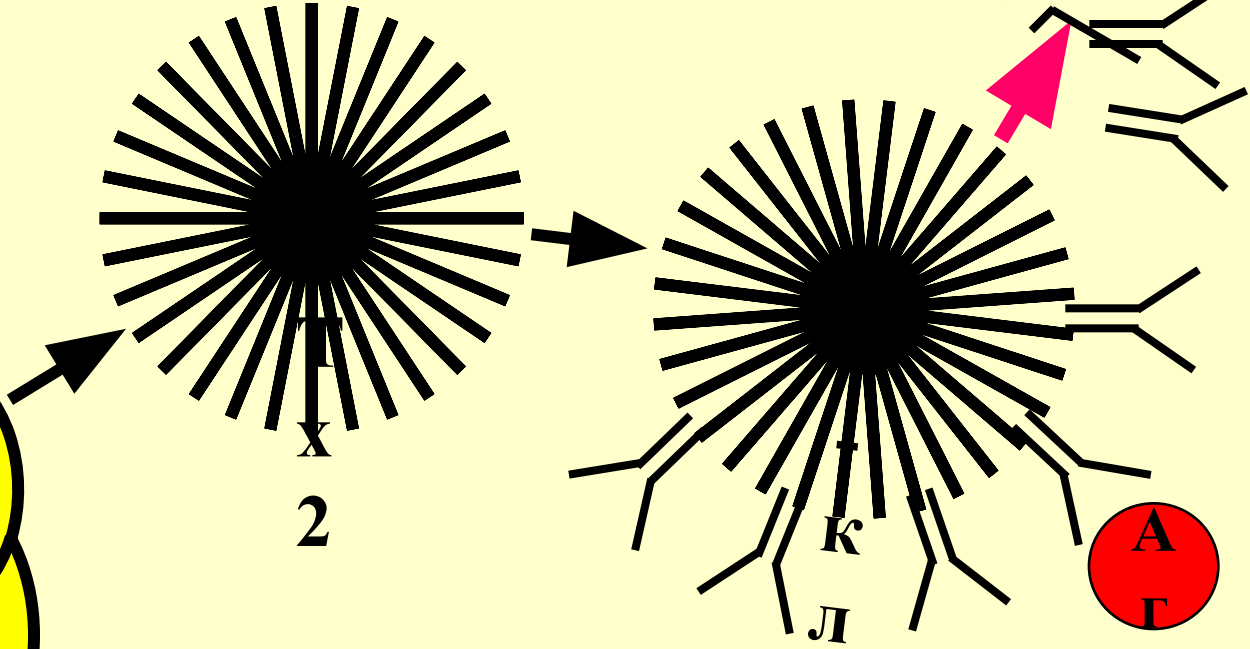
Імуногенність може бути повною і неповною

- Повною імуногенністю володіють лише Т-залежні антигени
- Т-незалежні антигени здатні лише викликати проліферацію В-клітин і утворення антитіл (ні переключення класів антитіл, ні утворення клітин пам'яті для них не властиво)

T-незалежна відповідь



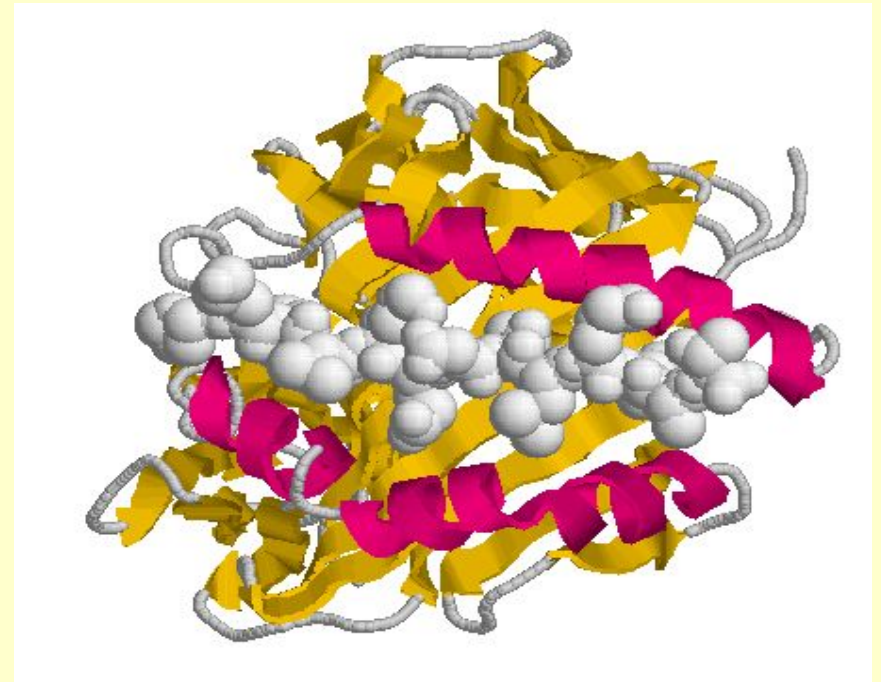
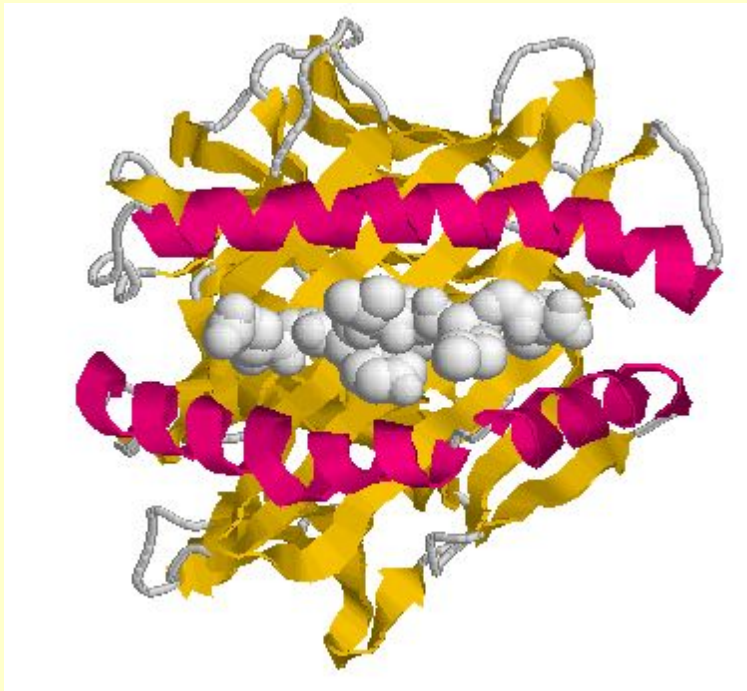
**Т-залежна і Т-
незалежна
відповіді**



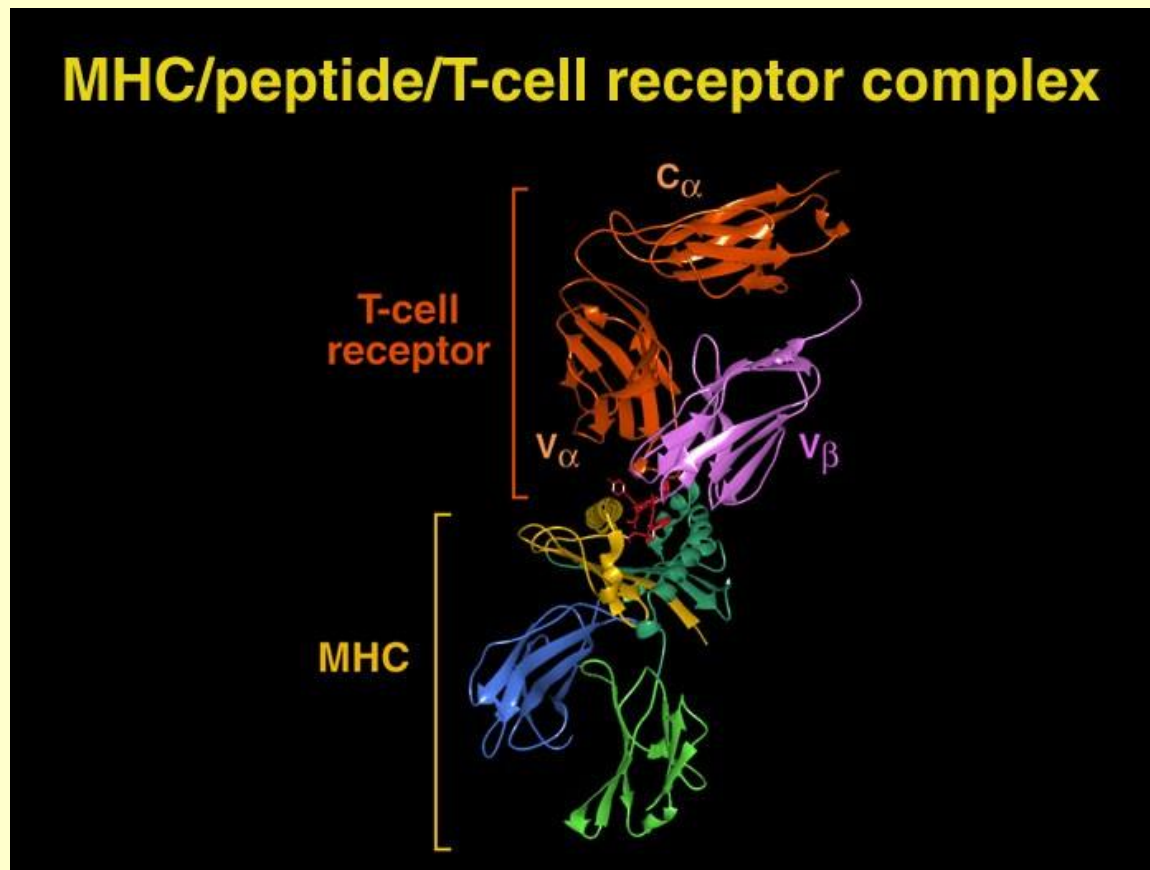
Для розвитку Т-залежної імунної відповіді антигени повинні мати Т-епітоп (!)

Т-епітоп – це частина молекули АГ, що презентується на клітинах в комплексі з МНС та безпосередньо взаємодіє з рецепторами Т-клітин

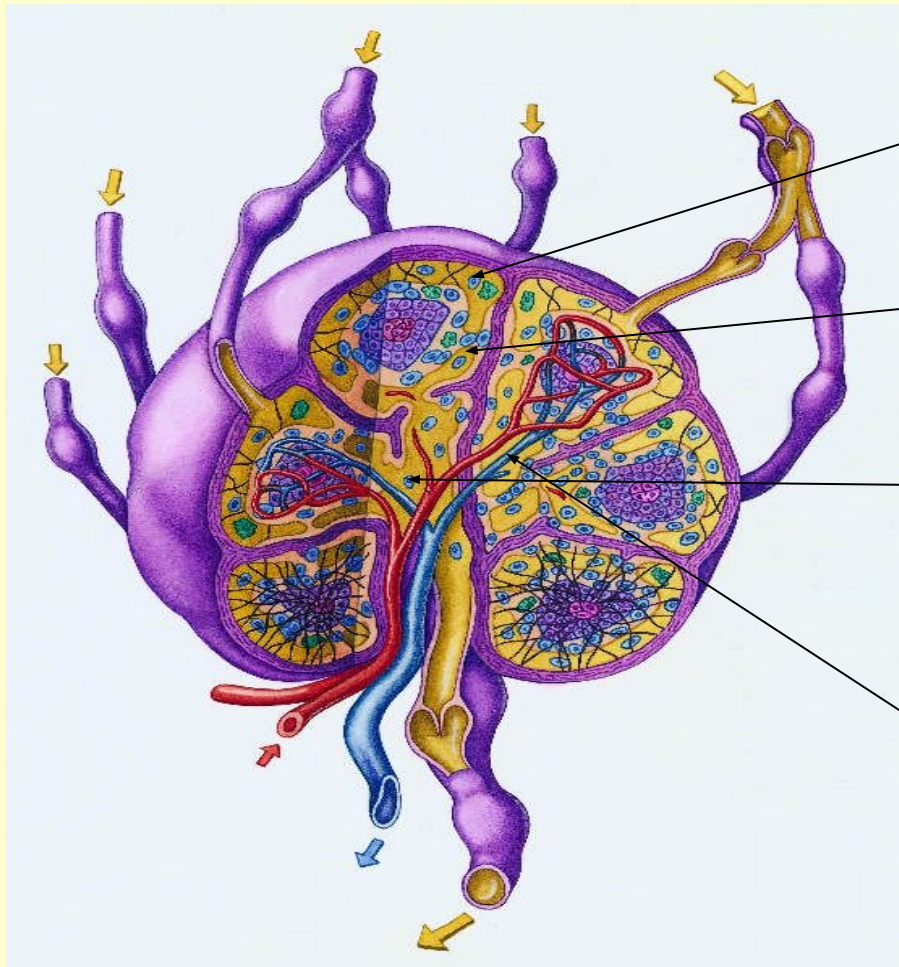
T-епітопи (антигенні пептиди) в порожнинах МНС I і II



T-епітопи в комплексі з МНС розпізнаються T-клітинним рецептором



Лімфатичний вузол



1. кортикальна зона – В-зона
2. паракортикальна зона – Т-зона
3. медулярна зона – місце накопичення клітин перед виходом в лімфу
4. венули з високим ендотелієм – HEV – high endothelia venuls

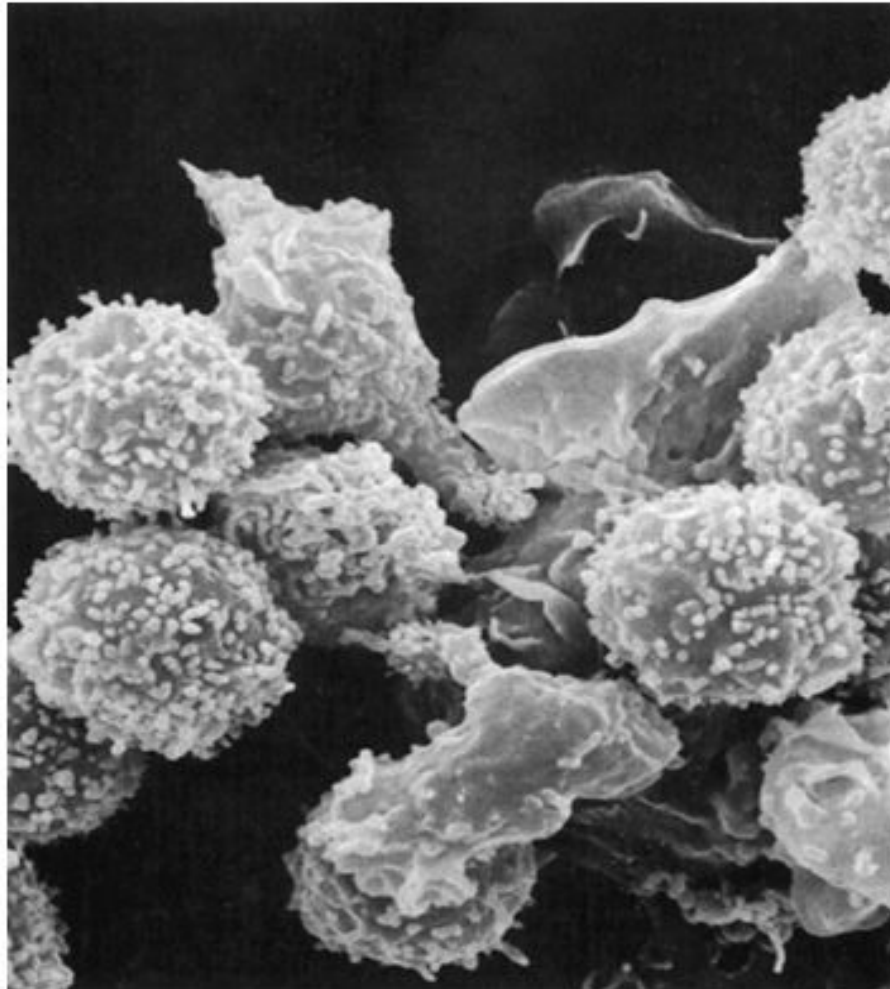
Два шляхи потрапляння антигену в лімфовузол

1. пасивний транспорт з аферентною лімфою – антиген потрапляє в нативному стані і адсорбується на поверхні Фолікулярних дендритних клітин
2. активний транспорт з клітинами Лангерганса – антиген потрапляє в процесованому (розрізаному) стані і презентується на поверхні Інтердигітальних дендритних клітин

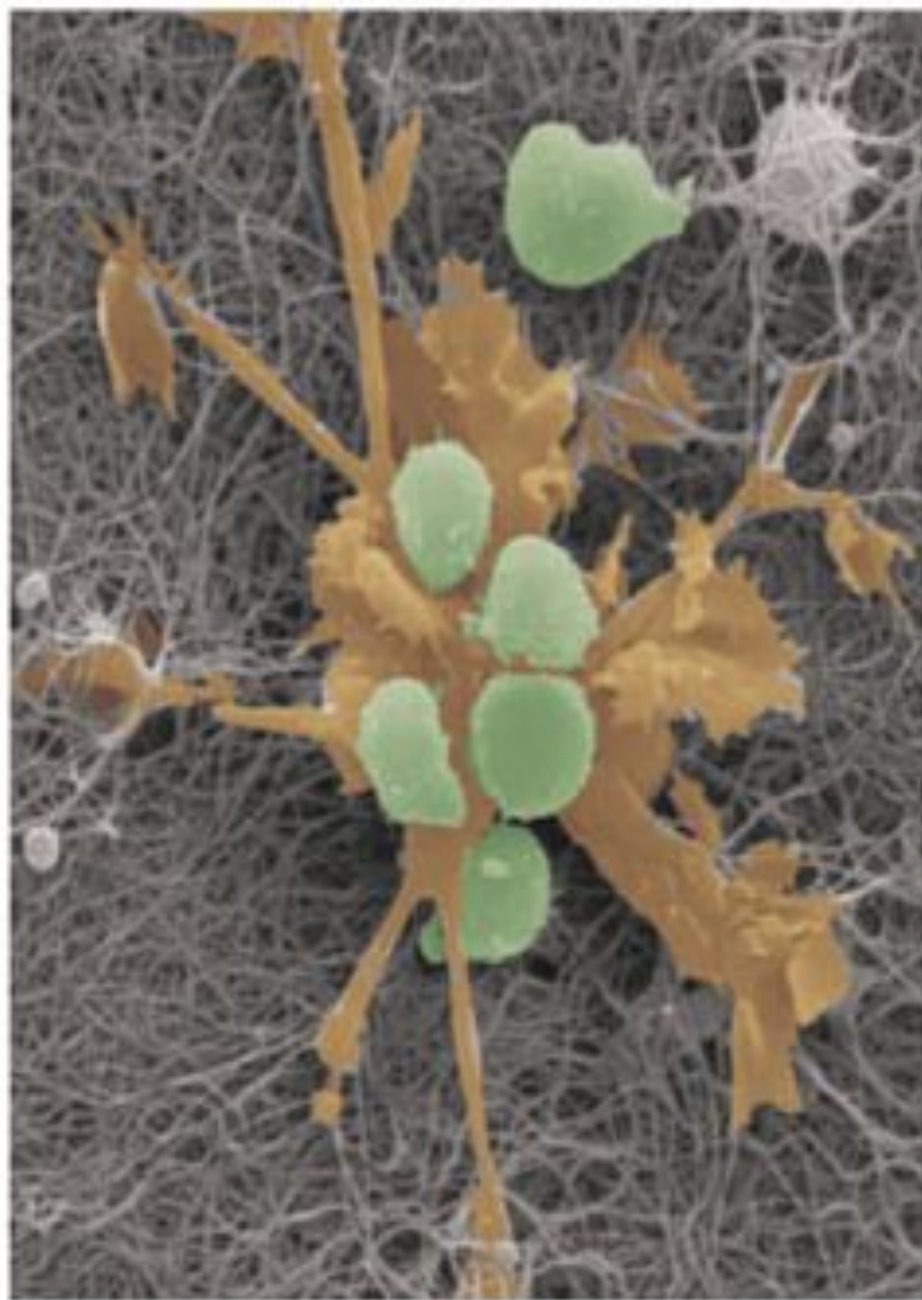
Два типи дендритних клітин лімфатичного вузла

- ІДК – інтердигітальні дендритні клітини – утворюються з клітин Лангерганса шкіри, презентують процесований антиген Т-клітинам, розміщуються в Т-зонах ЛВ.
- ФДК – фолікулярні дендритні клітини – мають епітеліальне походження, презентують нативний антиген, адсорбований на їх поверхні, В-клітинам, розміщуються в В-зонах

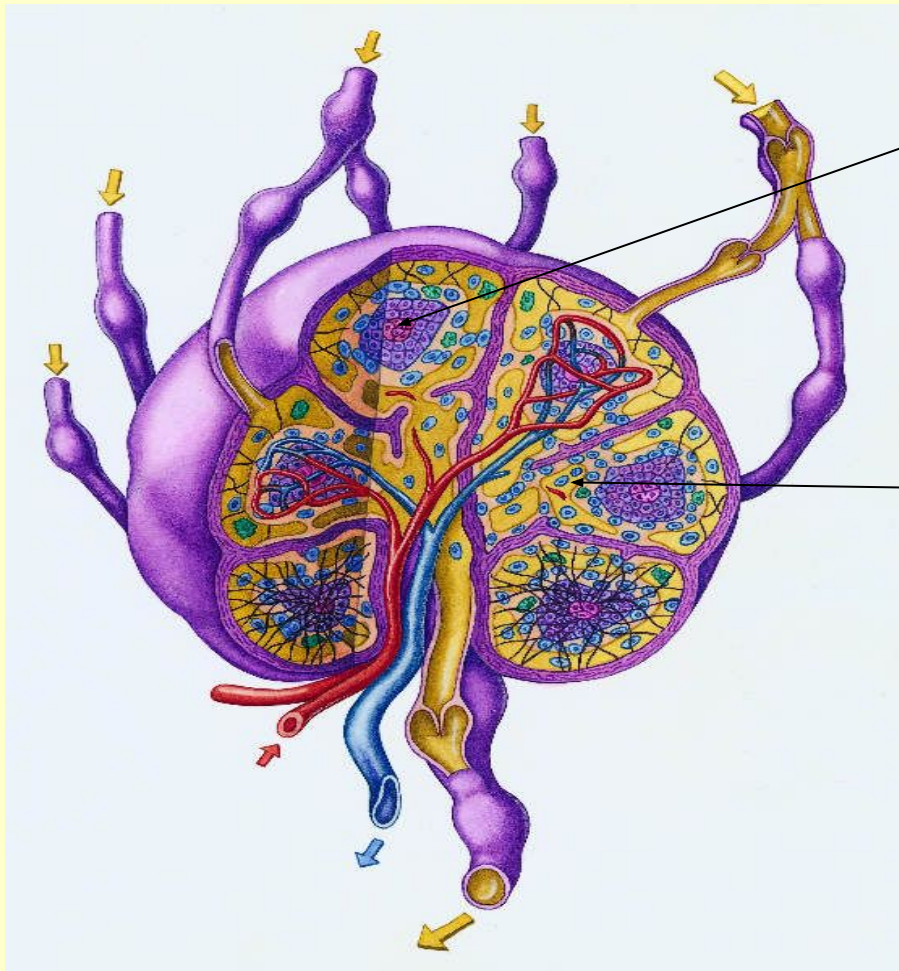
ІДК і Т-клітини



Mature dendritic cell

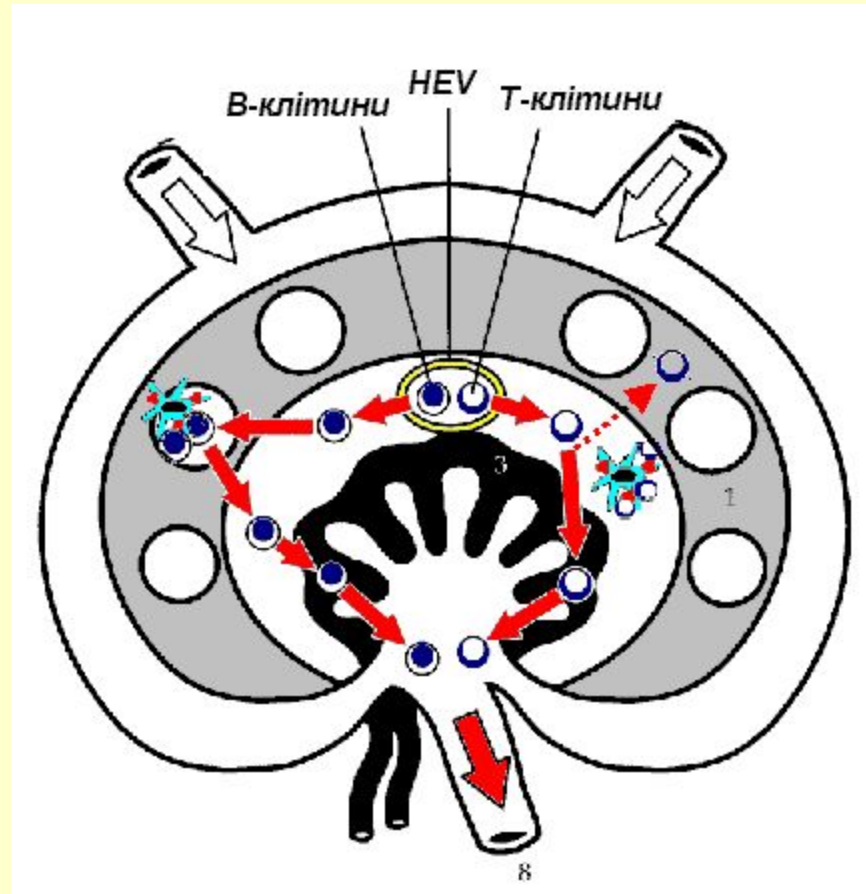


Лімфатичний вузол



1. зародкові центри – місце активації В-клітин – утворюються навколо Фолікулярних дендритних клітин
2. в паракортикальній зоні навколо Інтердигітальних дендритних клітин активуються Т-клітини

Уловлювання лімфоцитів в лімфатичному вузлі



Наслідок: створення умов для кооперації АПК і Т-клітин

Для активації лімфоцити необхідно три (а може навіть чотири) сигнали:

- сигнал 1 – розпізнавання антигену рецептором лімфоцита
- сигнал 2 – костимуляторний сигнал від клітини по взаємодії
- сигнал 3 – цитокіновий сигнал
- сигнал 4 – сигнал, що свідчить про небезпеку антигену (загибель клітин, розвиток запалення, бактерійні компоненти клітинної стінки, тощо)

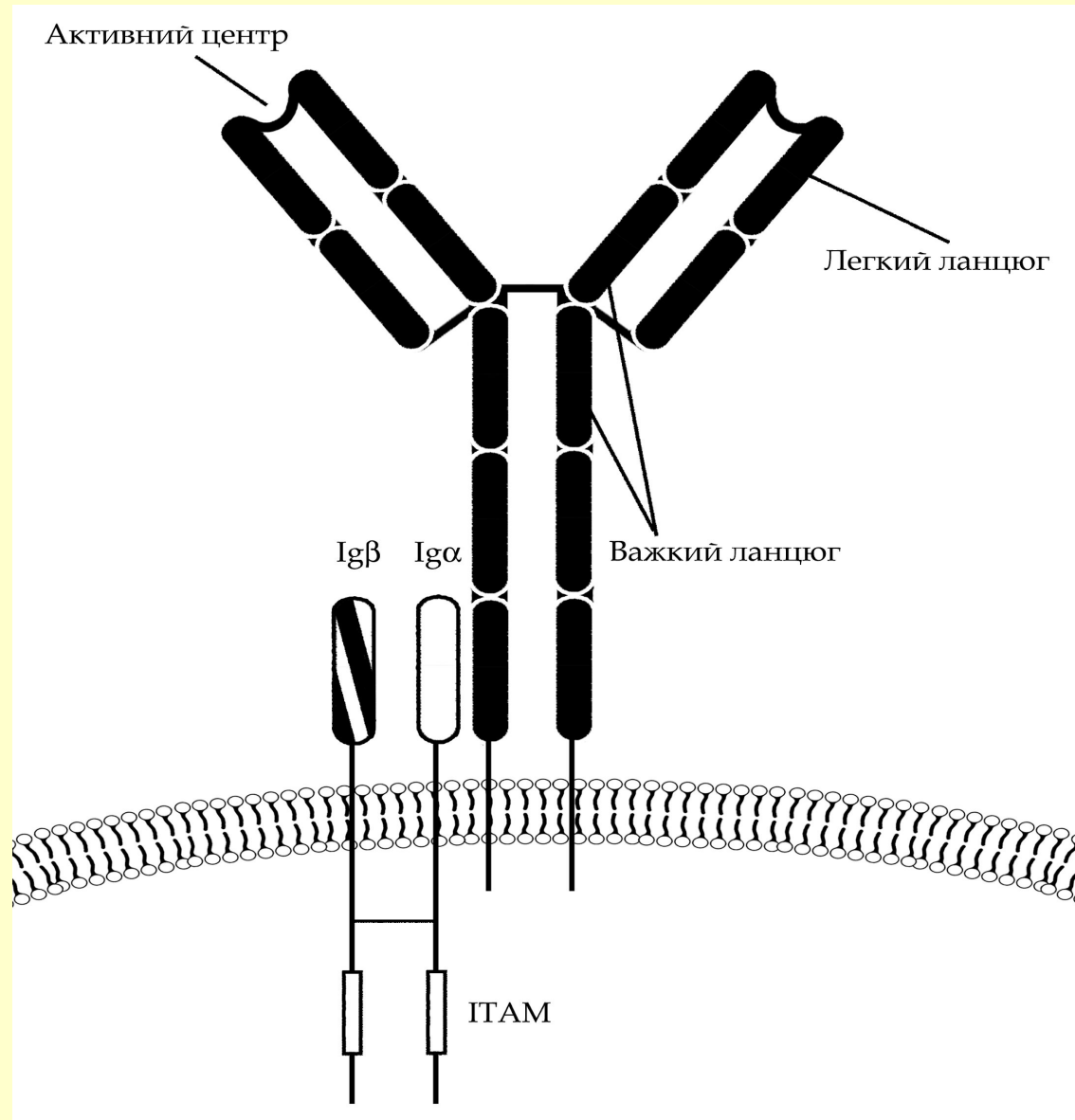
перший сигнал – розпізнавання антигену

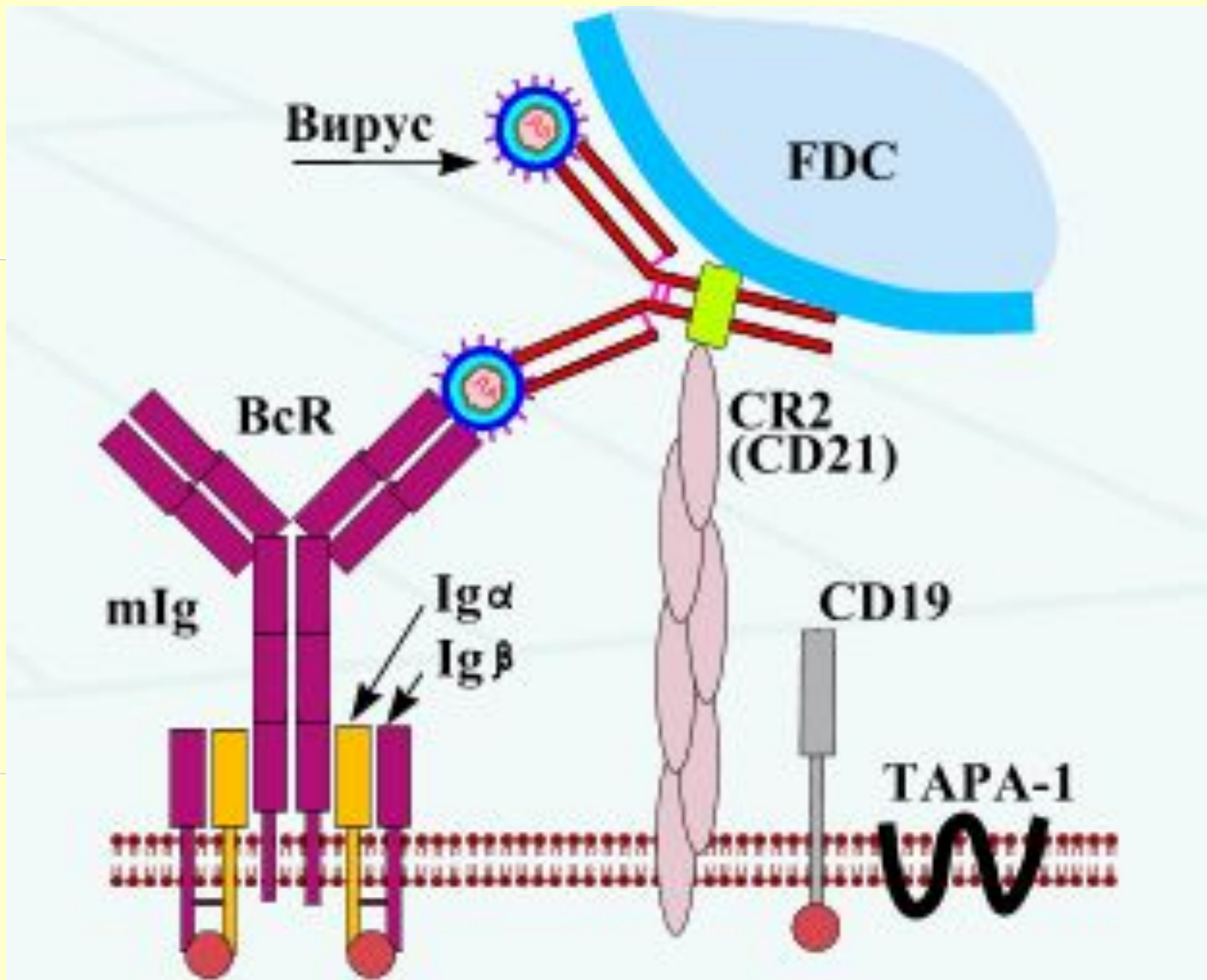
- здійснюється за допомогою антиген специфічних рецепторів (ТкР - у Т-клітин або ВкР – у В-клітин)
- та корецепторів (CD4 або CD8 у Т-клітин CD19/21/ТАРА – у В-клітин)

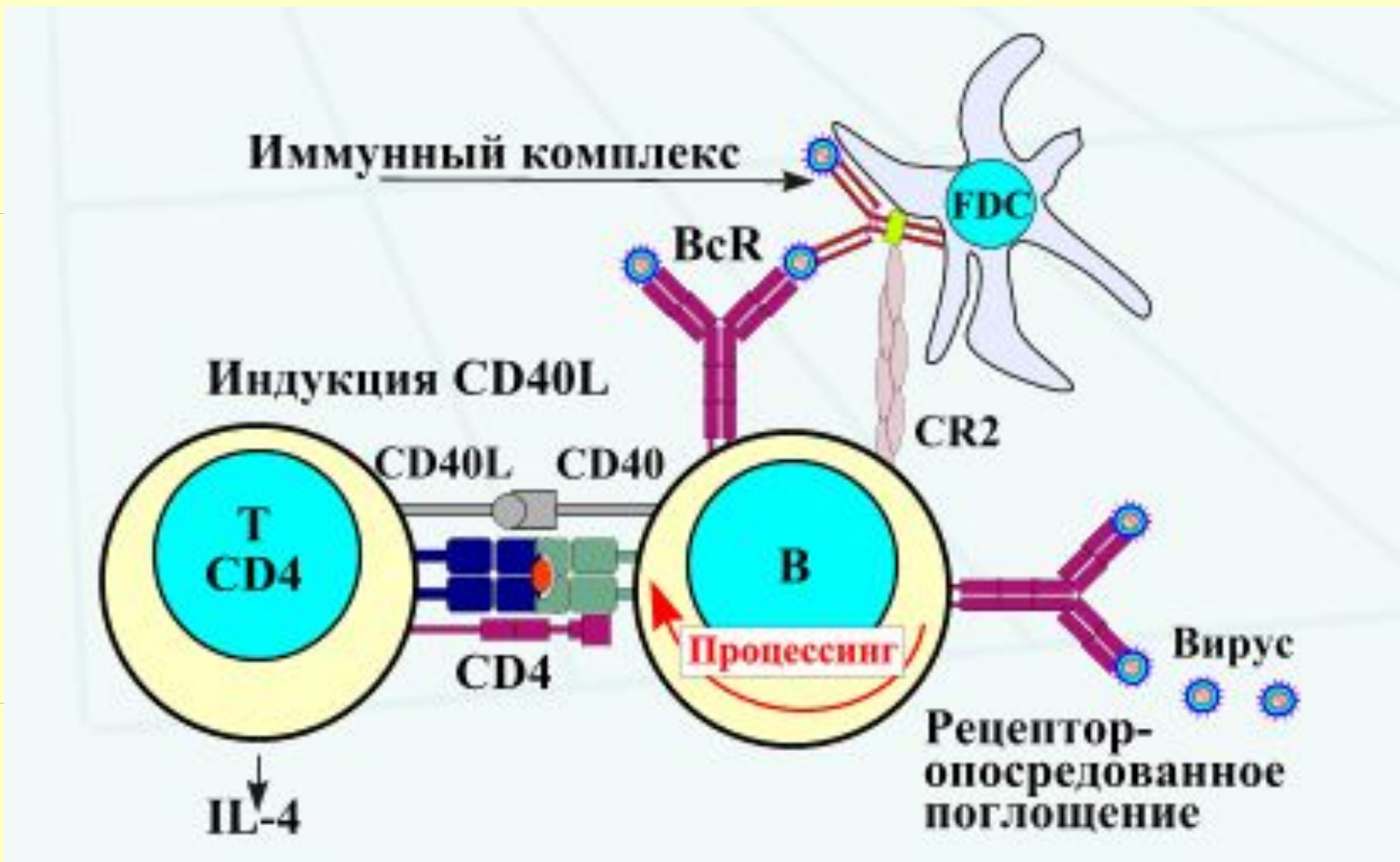
Розпізнавання антигенів В-лімфоцитами

- Антигеном може бути будь-який біополімер
- Антиген знаходиться в нативному вигляді
- Як правило, АГ адсорбований на поверхні Фолікулярних Дендритних Клітин в лімфоїдних органах
- Іноді, для розпізнавання необхідна допомога Т-хелперів

Будова рецепторного комплексу В-клітин

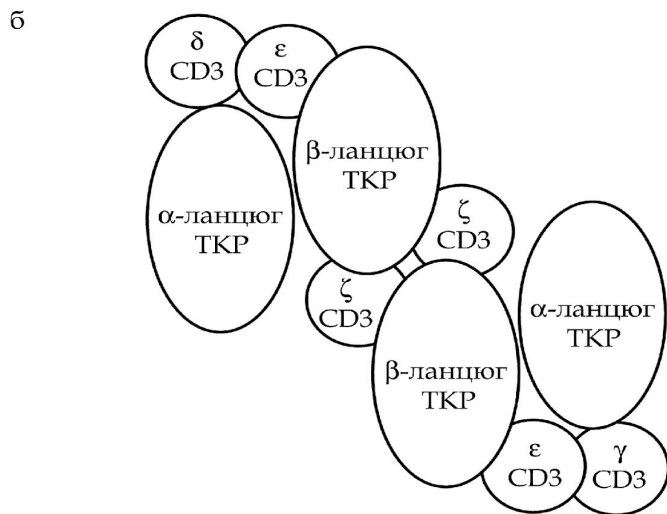
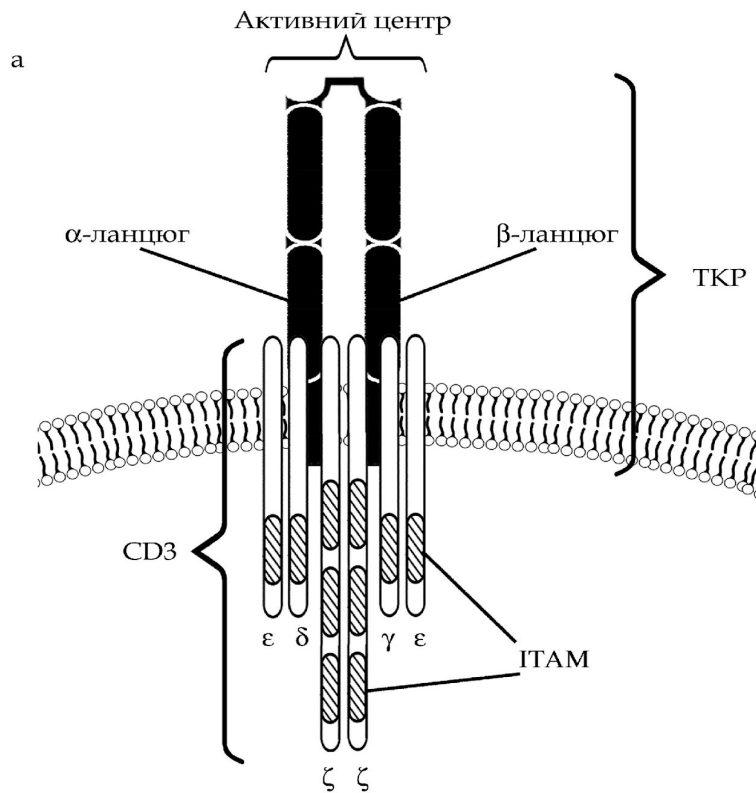






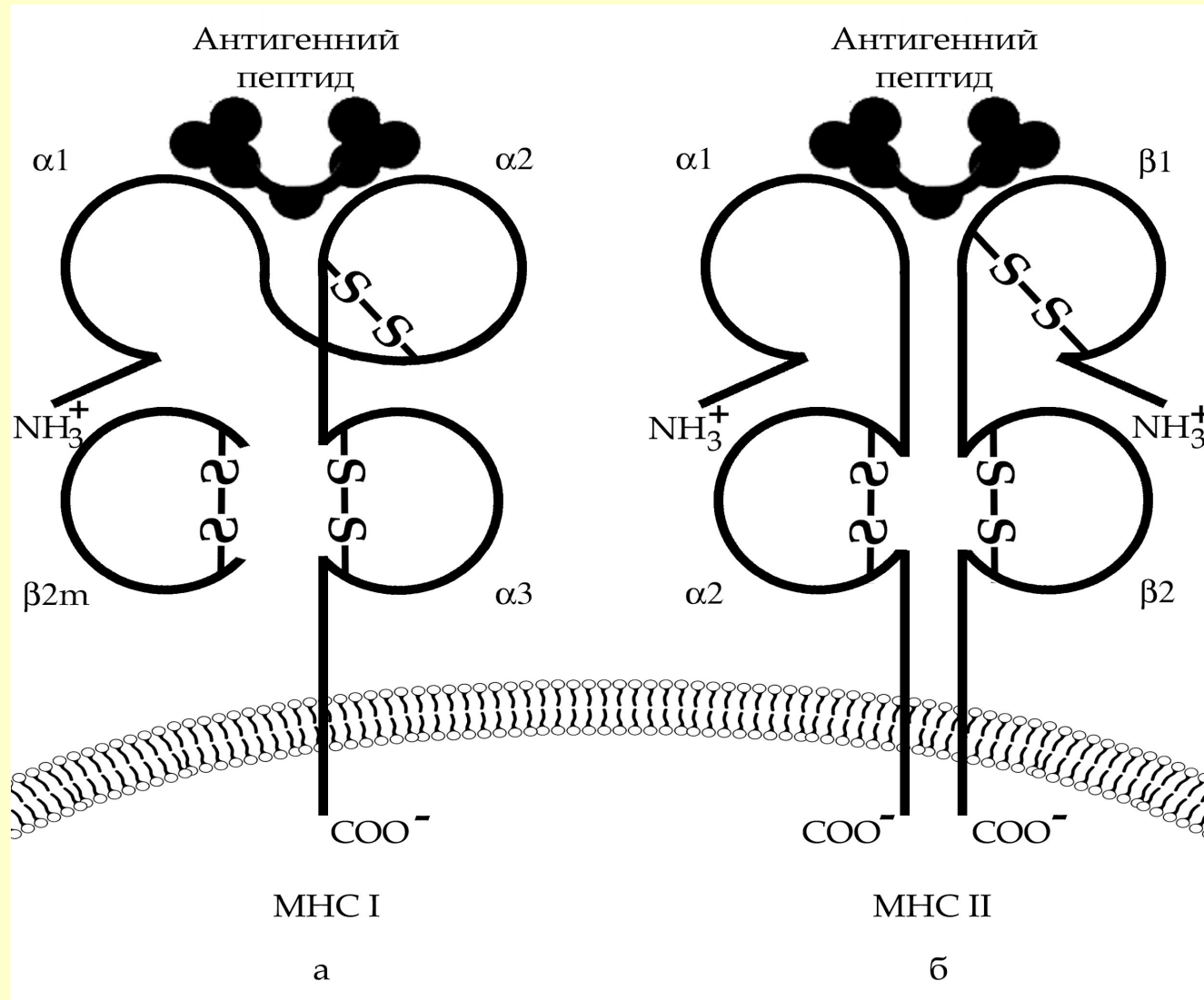
Розпізнавання антигенів Т-лімфоцитами

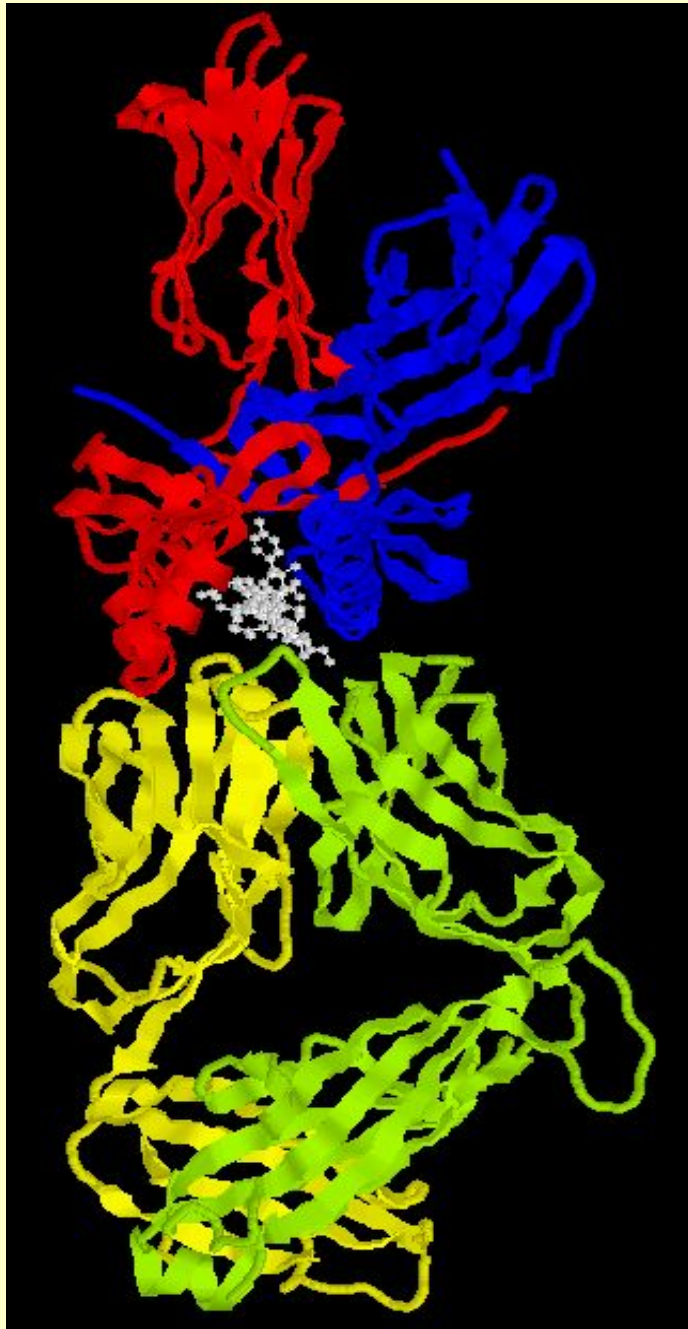
- Антиген лише білкової природи
- АГ знаходиться в процесованому і презентованому вигляді (від АГ залишаються лише пептидні фрагменти)
- Як правило, АГ представлений з МНС II на поверхні Інтердигітальних Дендритних клітин, макрофагів та В-лімфоцитів



Будова рецепторного комплексу Т-клітин

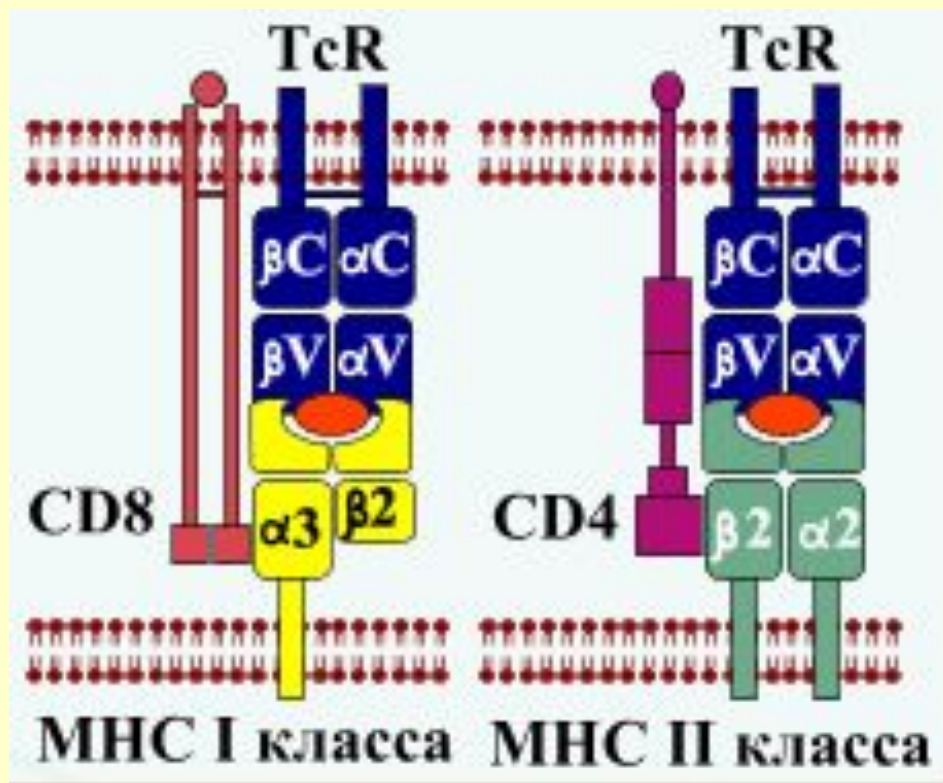
Схема будови МНС I та МНС II



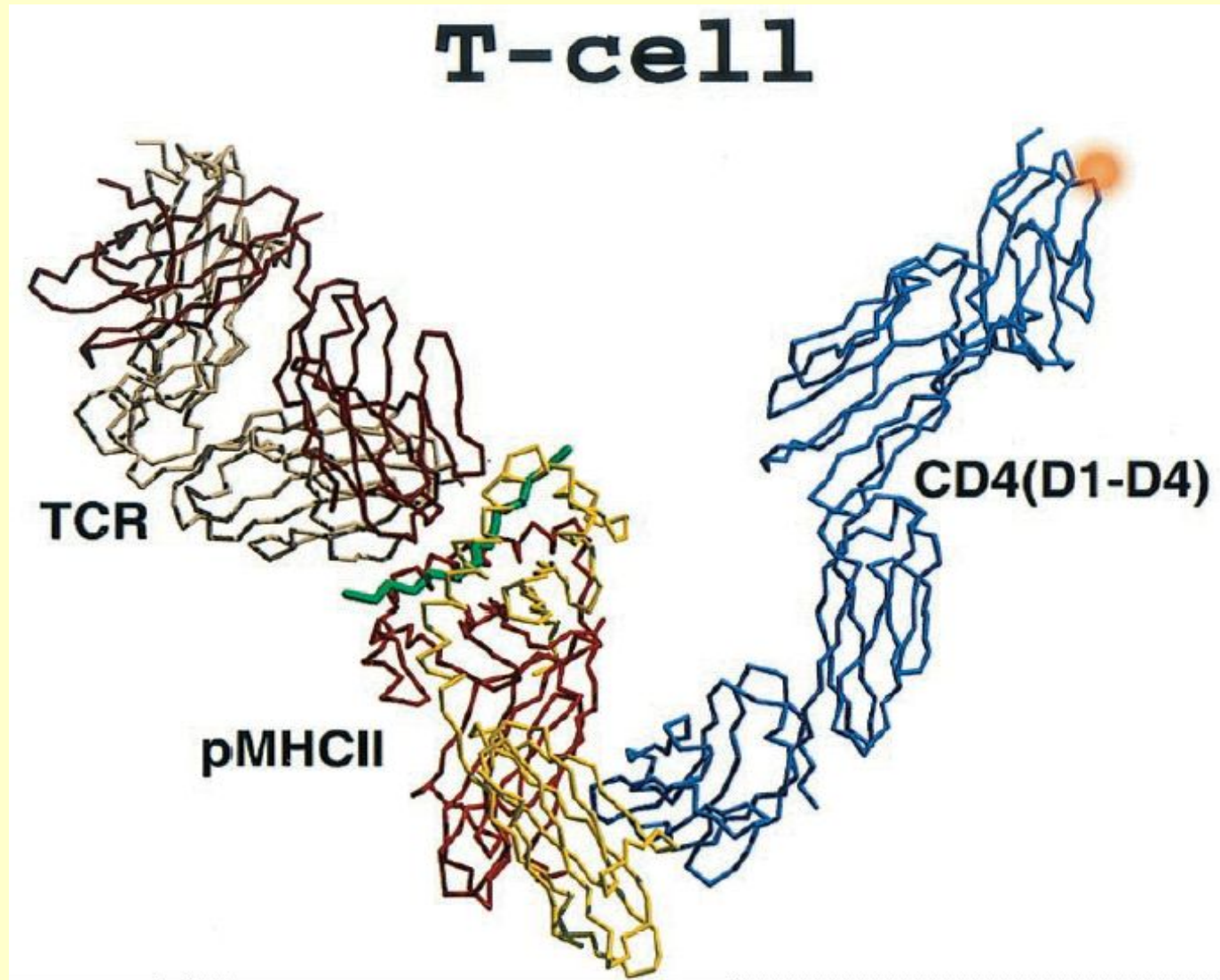


Структура
потрійного
комплексу
МНС-
АгПептид-ТКР
(2000р)

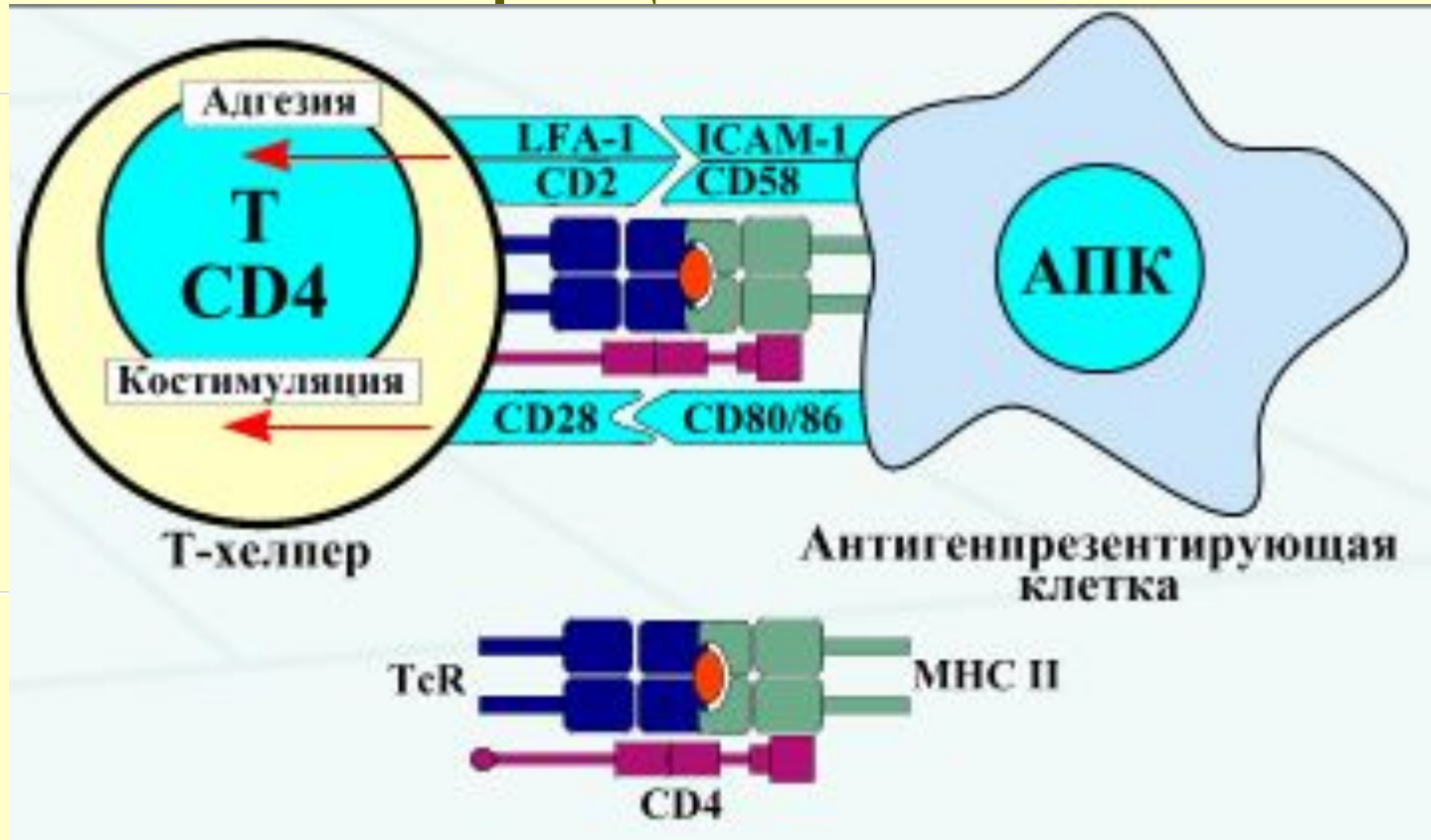
Розпізнавання АГ Т-кілерами і Т-хелперами

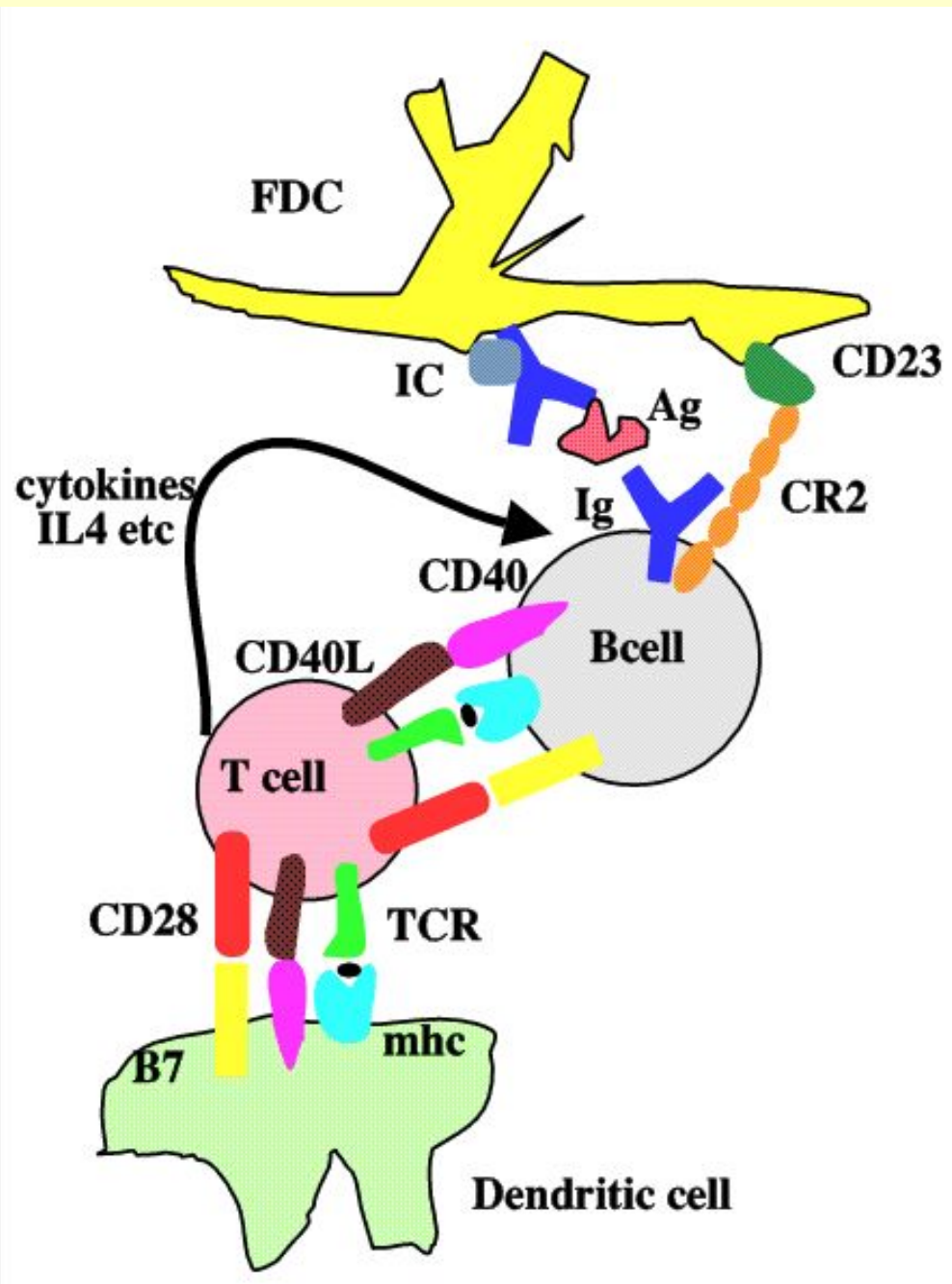


Взаємодія CD4 Т-хелперів з МНС II, 2001 р.

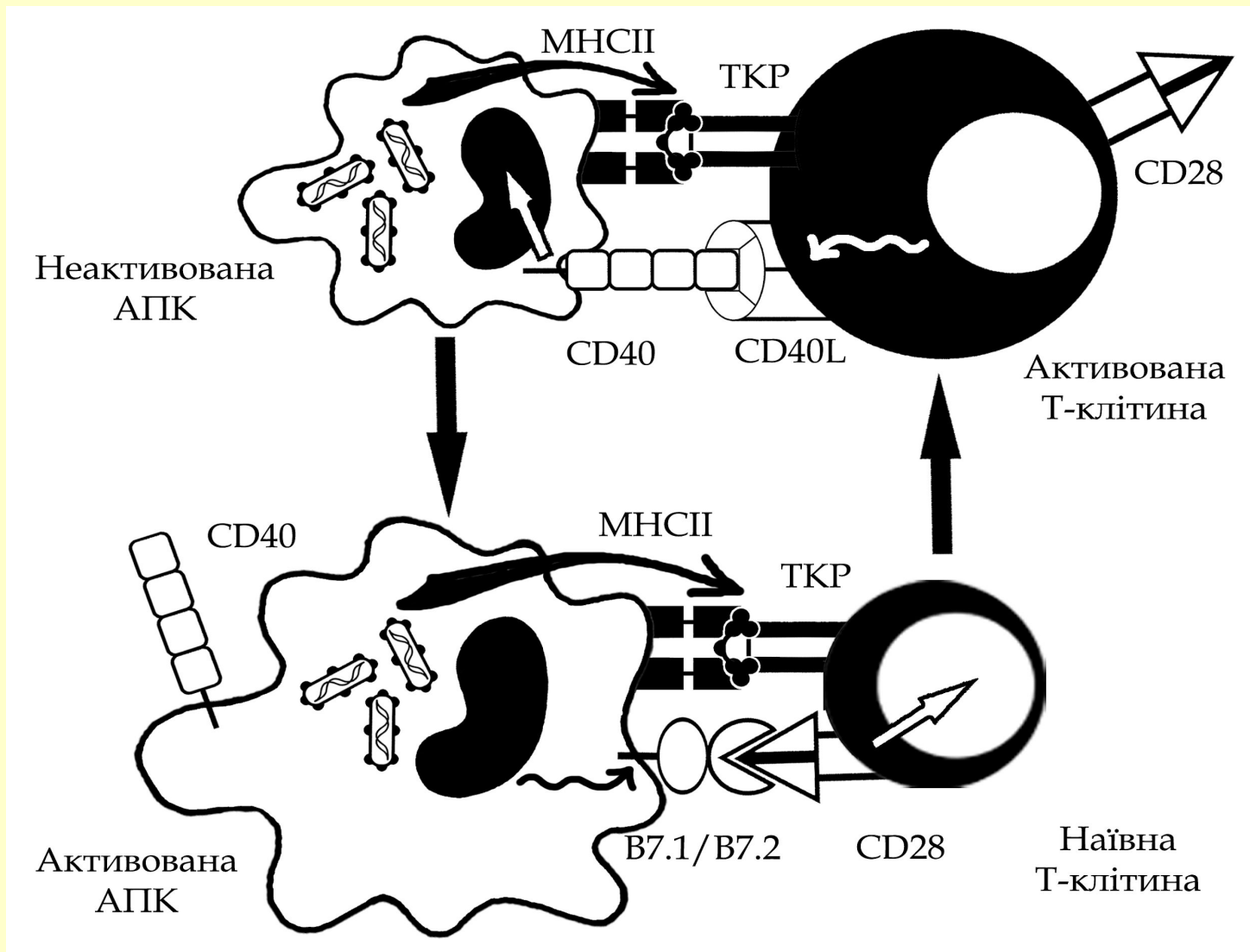


Розпізнавання антигенів Т-лімфоцитами





Загальна схема активації АПК і Т-лімфоцита



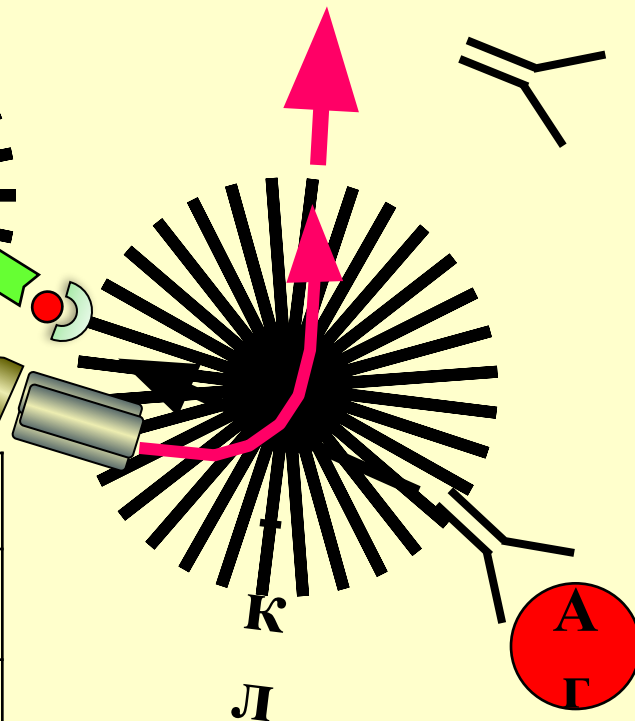
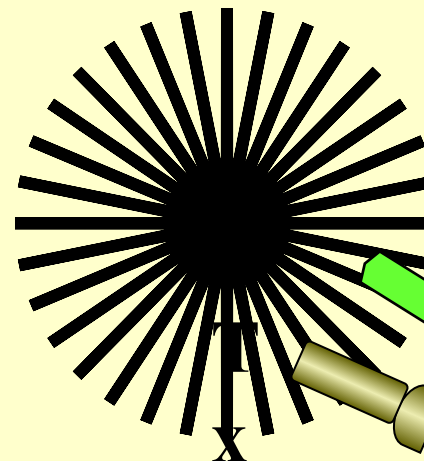
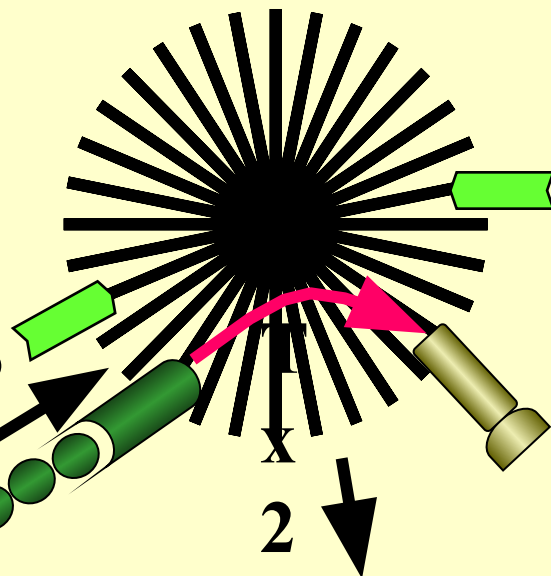
Другий сигнал - костимуляторний

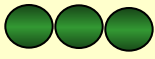



- забезпечується костимулярними молекулами на активованих клітинах і рецепторами до них – на наївних клітинах
- АПК активують Т-хелперів, а Т-хелпери – активують АПК
- Передача сигналу забезпечується утворенням імунного синапсу між двома клітинами

Комплементарні пари костимуляційних молекул

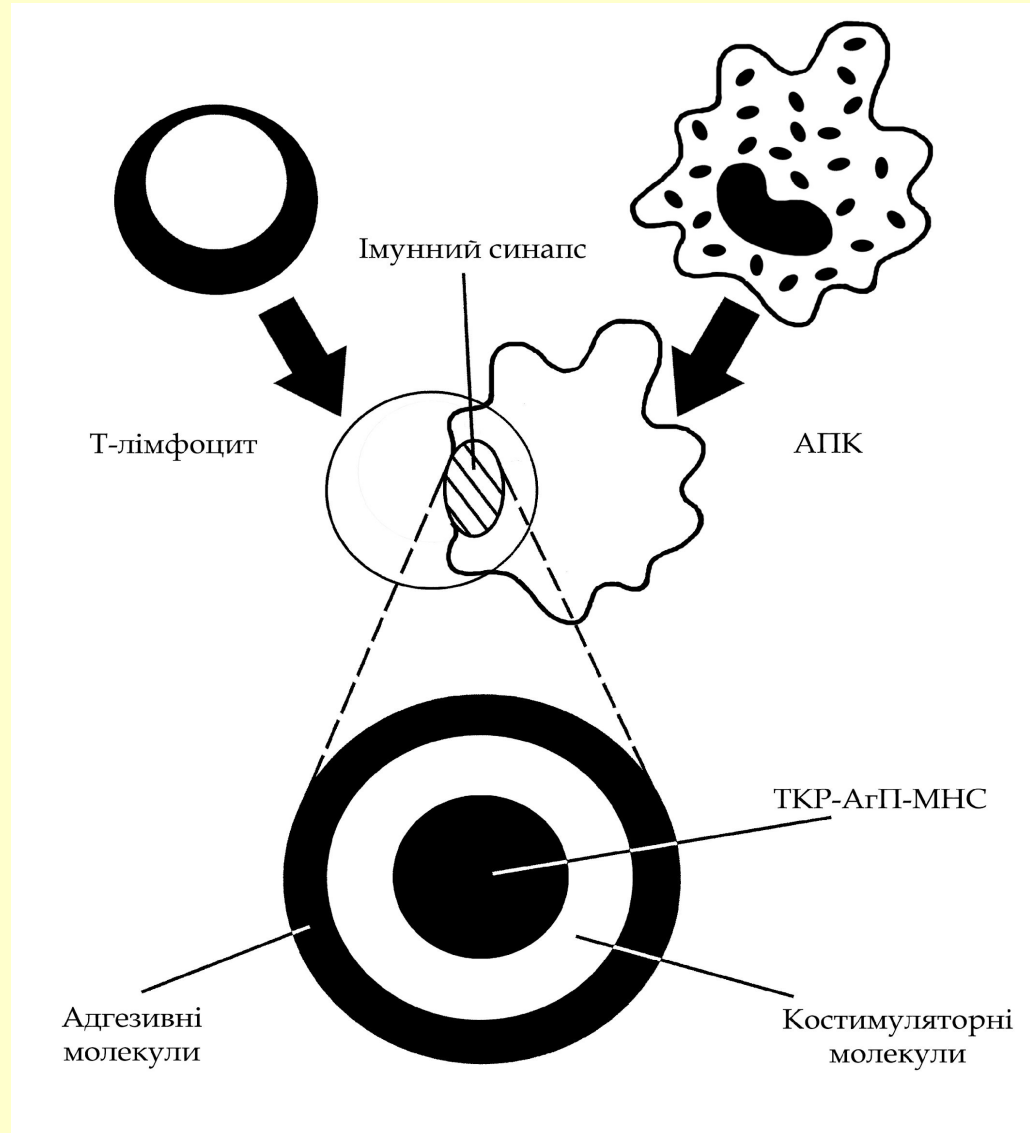
АПК	Т-лімфоцит
B7.1/B7.2 (індукована)	CD28 (постійна)
CD40 (постійна)	CD40L (індукована)

Костимуляторні молекули

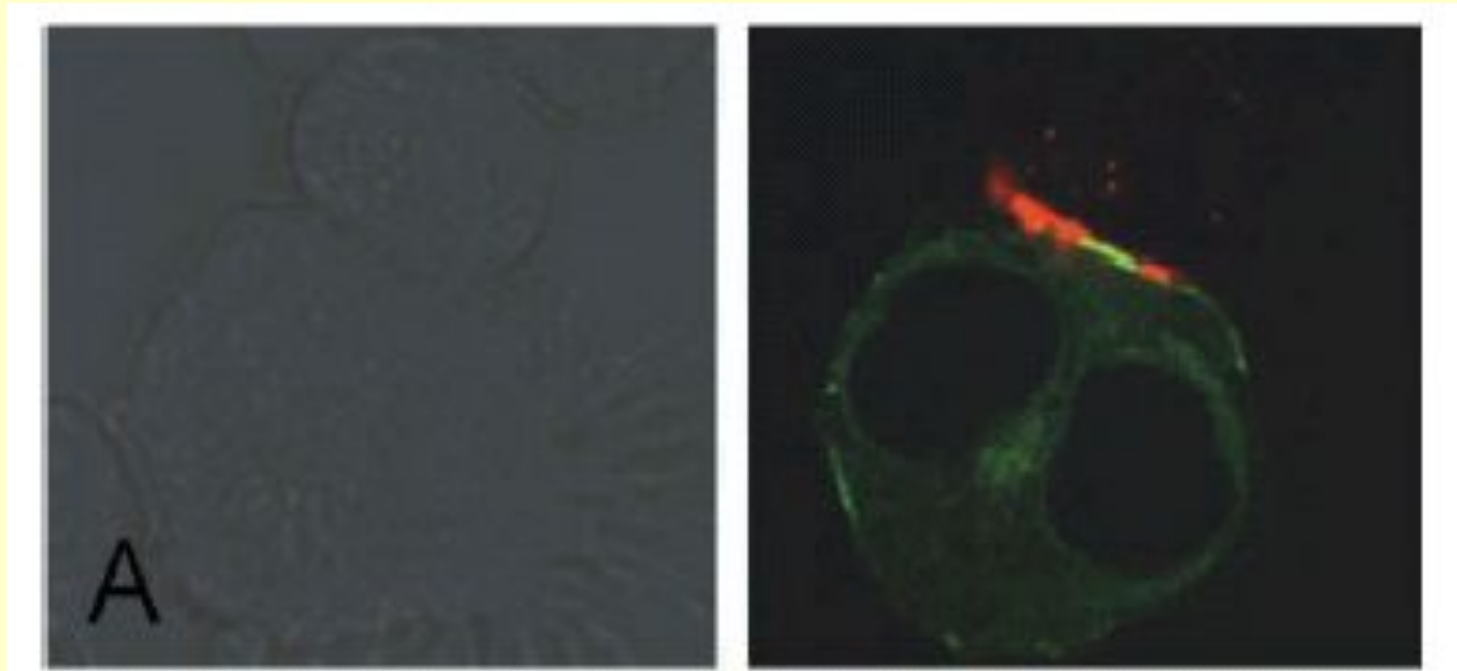


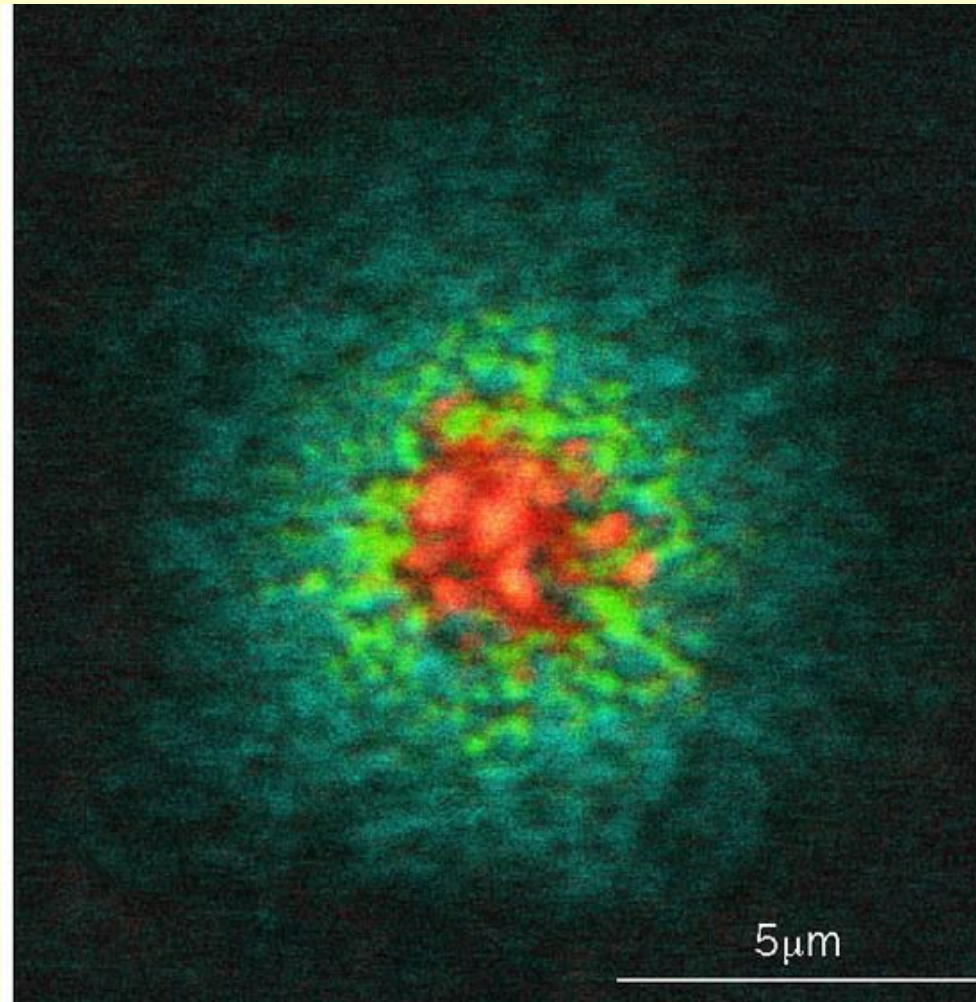
АПК		Т-клітини ²	
	CD80(86)		CD28
	CD40		CD40L

Формування імунного синапсу та його будова

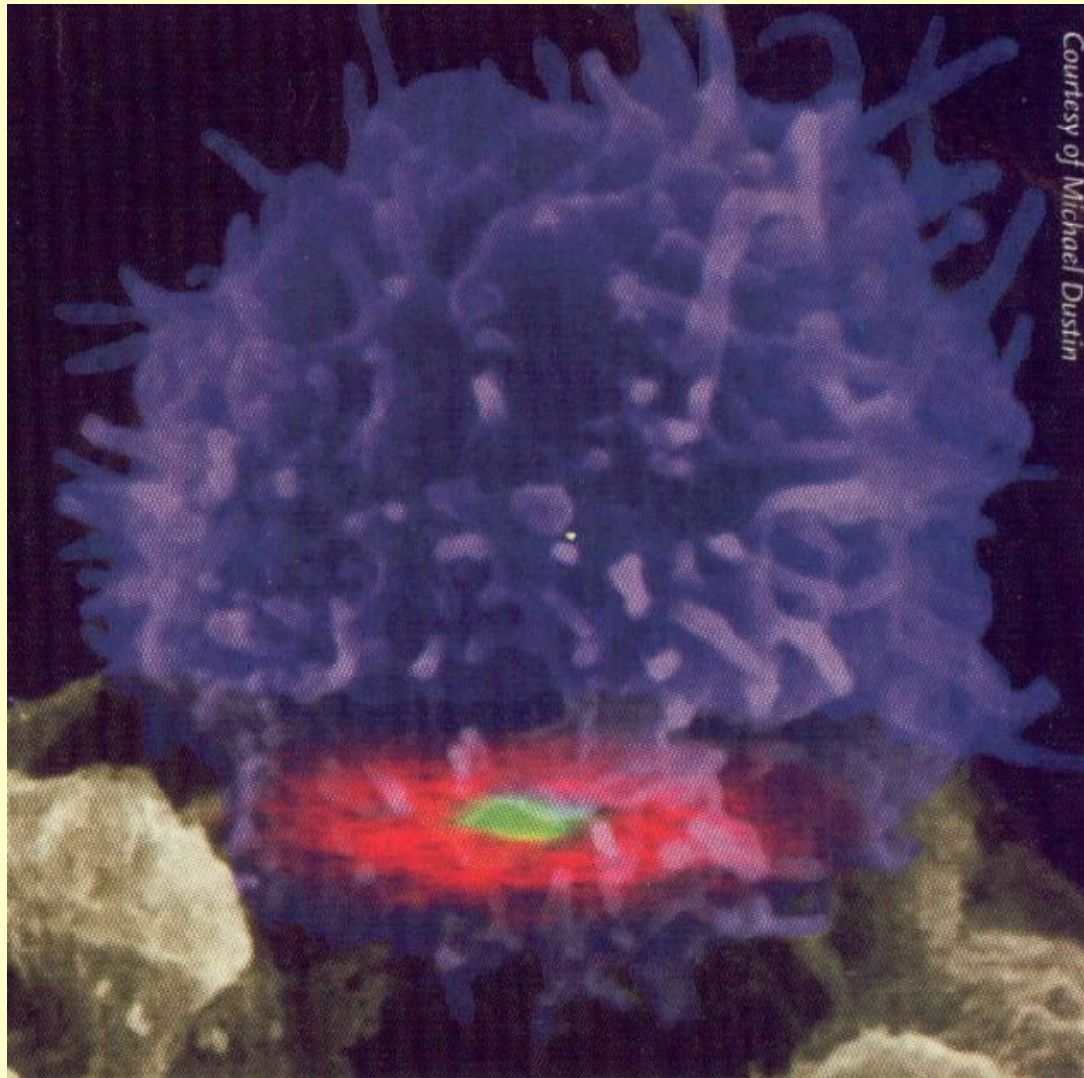


Імунний синапс





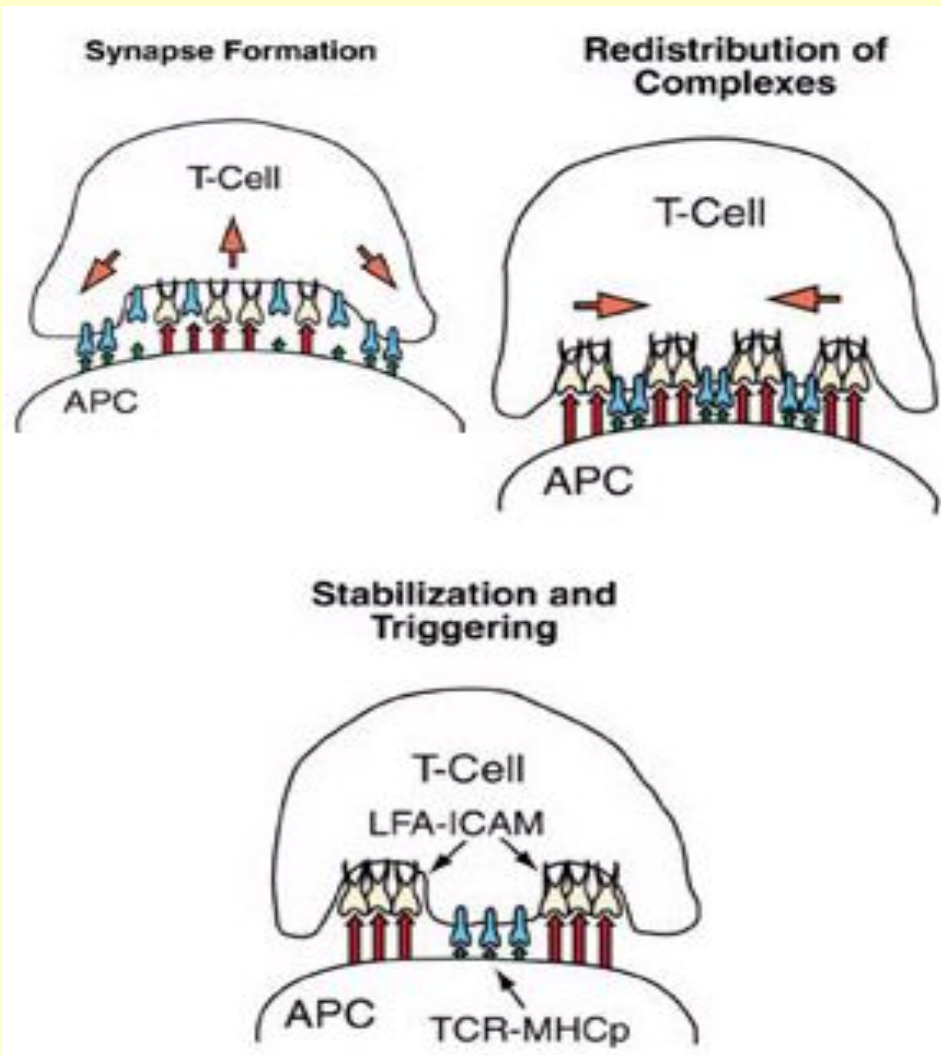
<http://www.rikenresearch.riken.jp/eng/research/5710>

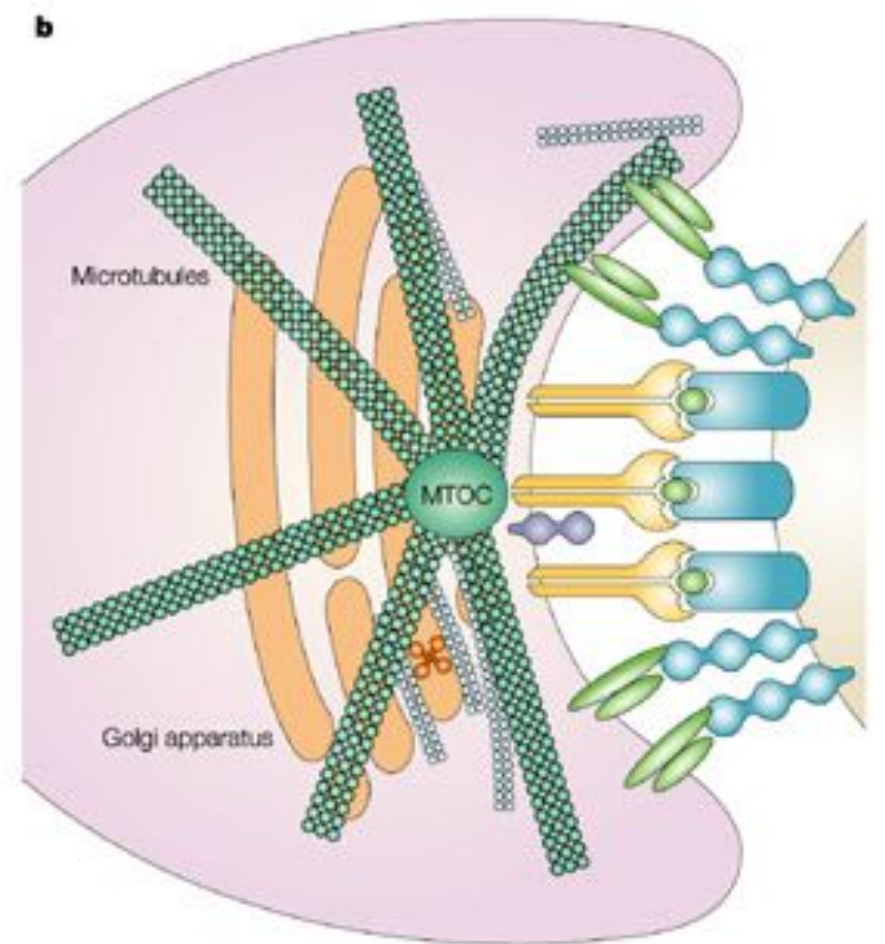
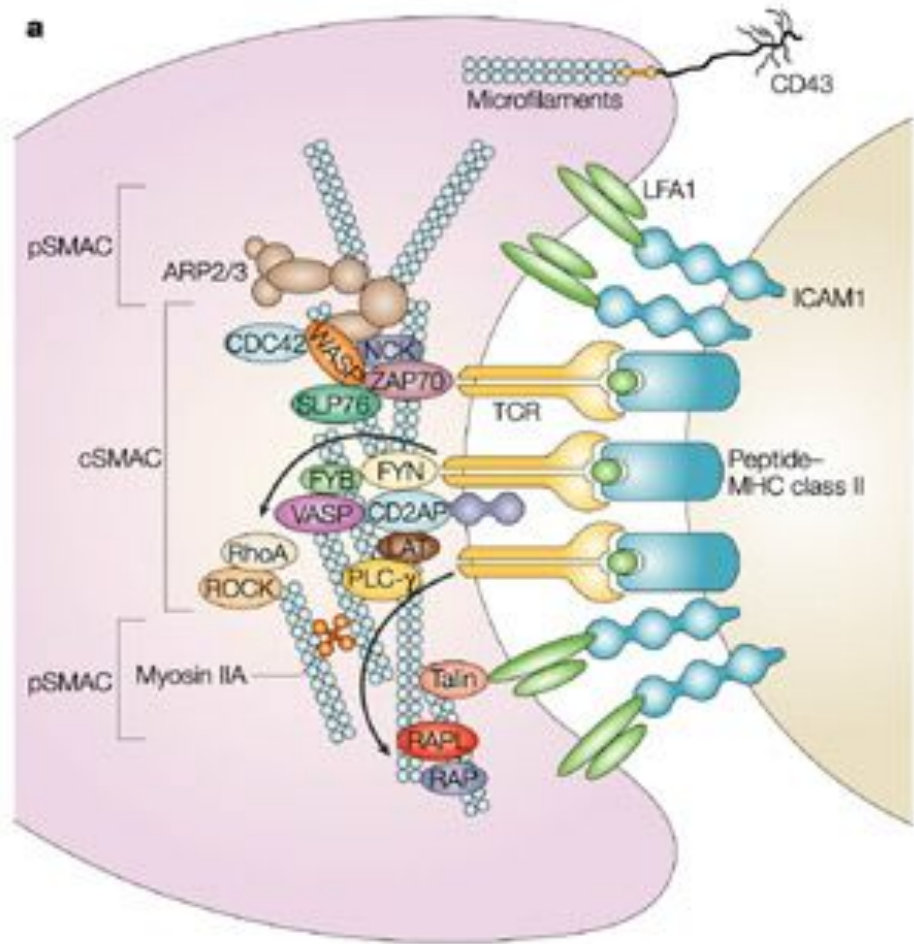


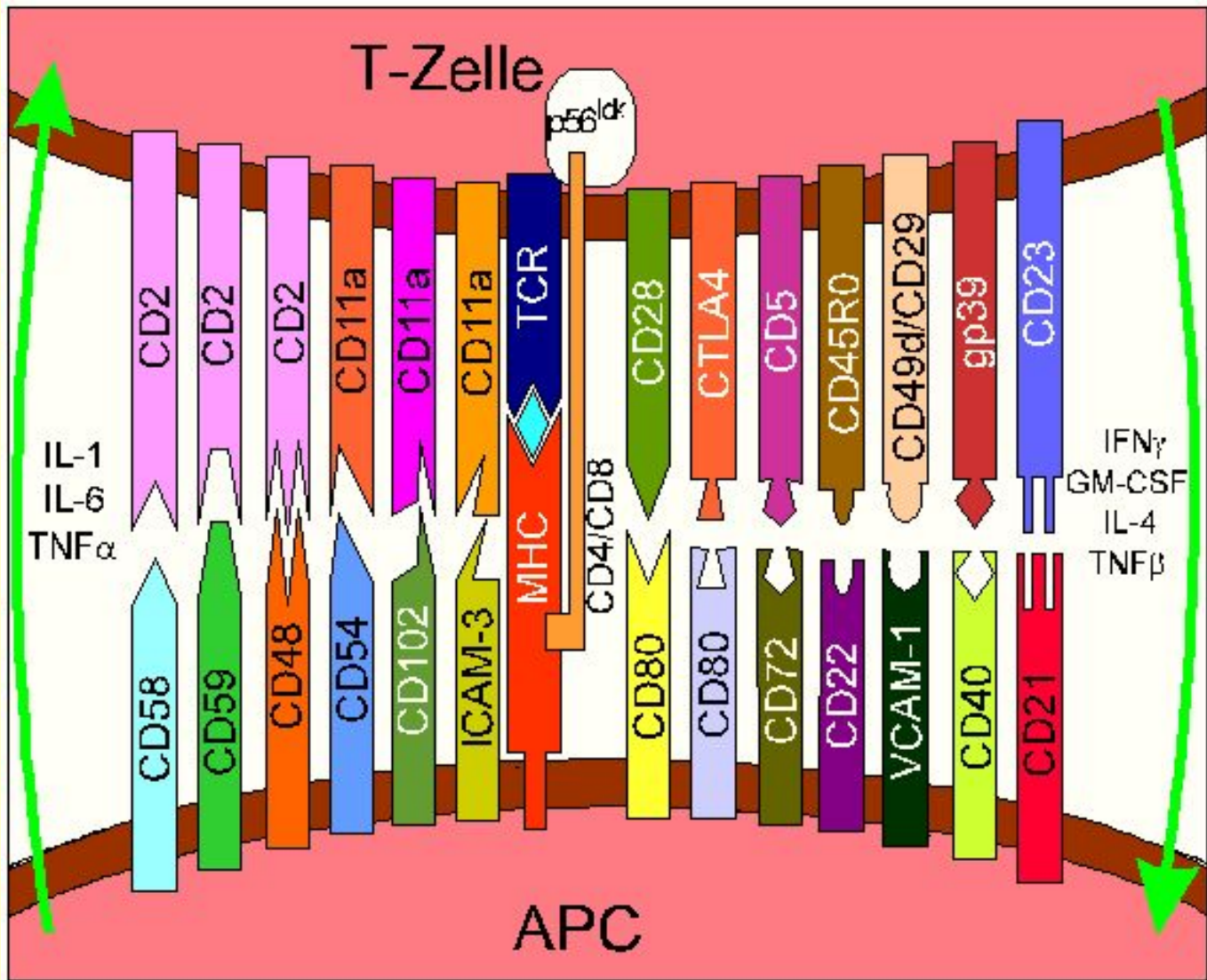
Courtesy of Michael Dustin

http://classes.seattleu.edu/biology/biol220/howard/immunological_synapse.htm
Science 9 July 1999 vol 285, issue 5425

Стадії формування синапсу







Третій сигнал - цитокіни

- Інтерлейкіни (ІЛ-2 важливий для активації Т-клітин, ІЛ-4(5) – В-клітин)
- Інтерферони
- Хемокіни
- інші цитокіни та ростові фактори (TNF α , лімфотоксини тощо)

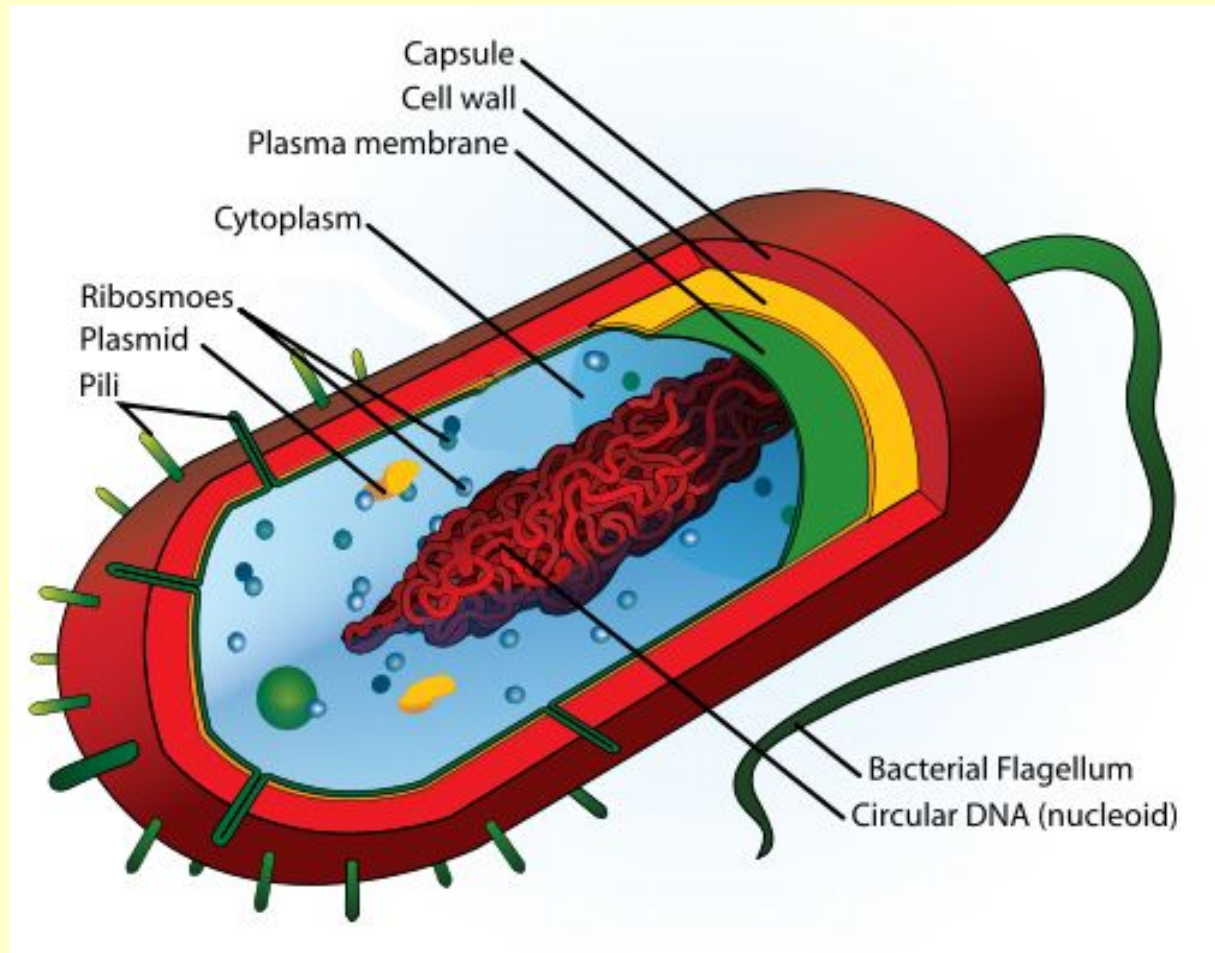
Четвертий сигнал – сигнал від рецепторів неспецифічного захисту




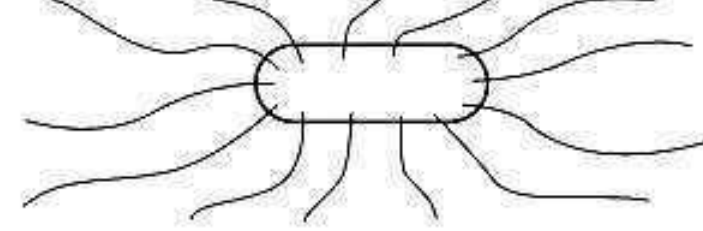
- PRR – pattern recognition receptors
(рецептори, що розпізнають за зразком)
- ці рецептори розпізнають PAMPs –
Pathogen Associated Molecular Patterns
(явні ознаки чужого)

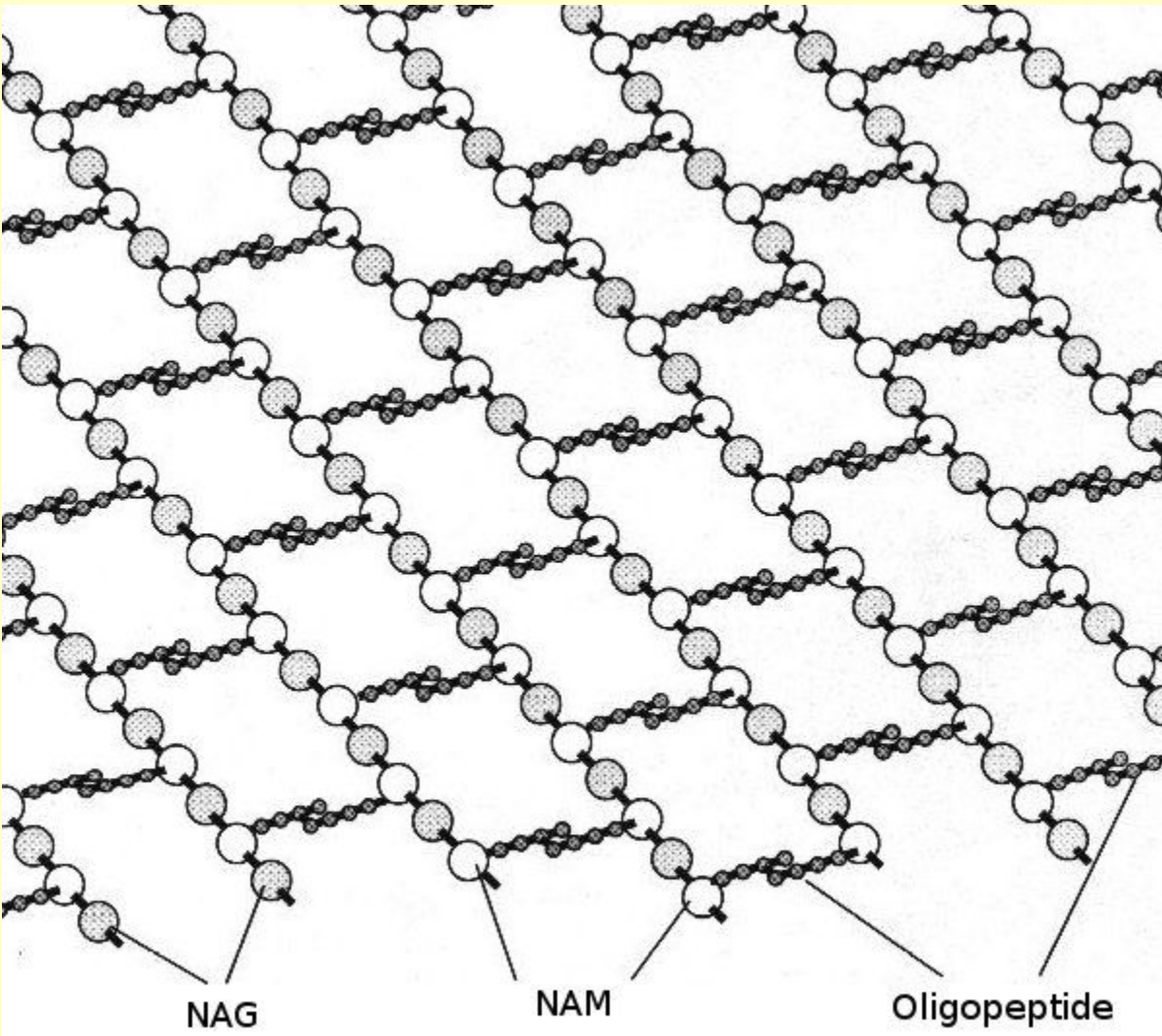
Determinants Recognized by the Innate Immune System

- Adaptive Immune System – Discrete Determinants
 - Reacts with a specific pathogen
- Innate Immune System – Broad Molecular Patterns
 - Reacts with a variety of pathogens

Pathogen Associated Molecular Patterns (явні ознаки чужого)



Structure	Flagella Type	Example
	Monotrichous	<i>Vibrio cholerae</i>
	Lophotrichous	<i>Bartonella bacilliformis</i>
	Amphitrichous	<i>Spirillum serpens</i>
	Peritrichous	<i>Escherichia coli</i>



PAMP	PRR	Biological Consequence of Interaction
Microbial cell wall components	Complement	Opsonization; Complement activation
Mannose-containing carbohydrates	Mannose-binding protein	Opsonization; Complement activation
Polyanions	Scavenger receptors	Phagocytosis
Lipoproteins of Gram ⁺ bacteria Yeast cell wall components	TLR-2 (Toll-like receptor 2)	Macrophage activation; Secretion of inflammatory cytokines

PAMP	PRR	Biological Consequence of Interaction
Double stranded RNA	TLR-3	Production of interferon (antiviral)
LPS (lipopolysaccharide of Gram ⁻ bacteria)	TLR-4	Macrophage activation; Secretion of inflammatory cytokines
Flagellin (bacterial flagella)	TLR-5	Macrophage activation; Secretion of inflammatory cytokines

PAMP	PRR	Biological Consequence of Interaction
U-rich single stranded viral RNA	TLR-7	Production of interferon (antiviral)
CpG containing DNA	TLR-9	Macrophage activation; Secretion of inflammatory cytokines

Специфичность Толл-подобных рецепторов (TLRs)

Бактериальные компоненты

Липопроотеины
Липоарабидоманнан
Липотейхоевые кислоты
Зимозан (дрожжи)

TLR1

ЛПС

Флагеллин

T.gondi
Профилин



CD14

TLR4

TLR5

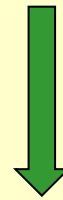
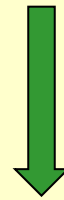
TLR11

Вирусные компоненты

Немети-
лирован-
ная
СрG ДНК

дцРНК

оцРНК



TLR9

TLR3

TLR7

Неизвестные компоненты



TLR8

TLR10

