

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

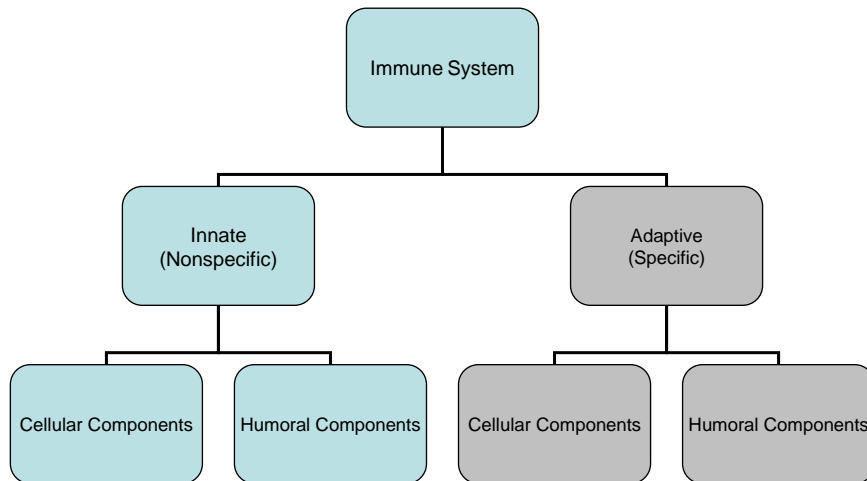
Μαρία Κοντού

1

Μηχανισμοί με τους οποίους τα παθογόνα προκαλούν νόσο:

- Καταστροφή των κυττάρων του οργανισμού
[κυτταρόλυση (ιοί, άλλα ενδοκυττάρια παθογόνα), τοξίνες
(π.χ. *Corynebacterium diphtheriae*)]
- Απόφραξη ζωτικών οδών και κοιλοτήτων [αεροφόρων οδών, αγγείων
(π.χ. *Aspergillus*)]
- Αλλαγές στη λειτουργία μεταβολικών οδών (π.χ. τοξίνη της χολέρας →
ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης στα επιθηλιακά κύτταρα
του εντέρου → διάρροια)
- Επαγωγή ισχυρής ανοσιακής απάντησης → πρόκληση ιστικής βλάβης
- Μετατροπή των φυσιολογικών κυττάρων σε καρκινικά (ογκογόνοι ιοί)

Φυσική και Επίκτητη Ανοσία



	Φυσική ανοσία	Επίκτητη ανοσία
Αντανακλαστικό	Δέρμα, βλεννογόνοι	Ανοσιακό σύστημα δέρματος και βλεννογόνων, αντισώματα εκκρίσεων
Αντισώματα	Συμπλήρωμα, πρωτεΐνες οξείας φάσεως	Αντισώματα
Κύτταρα	Φαγοκύτταρα, NK-κύτταρα	Λεμφοκύτταρα
Μεταβιολογικές	Κυτταροκίνες των μακροφάγων	Κυτταροκίνες των λεμφοκυττάρων
Ειδικότητα	Όχι	Ναι
Μνήμη	Όχι	Ναι

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

Οι δύο μεγάλες κατηγορίες της ανοσιακής απάντησης παρουσιάζουν έντονη αλληλοεπίδραση. Αυτή επιτυγχάνεται με την ανάπτυξη ενός περίπλοκου και ευφυούς συστήματος επικοινωνίας, όπου συμμετέχουν ποικίλες ουσίες και μόρια.

Συντονίζεται η δράση τους, με τελικό σκοπό τον περιορισμό, αλλά και την καταστροφή, των μικροοργανισμών και των προϊόντων τους.

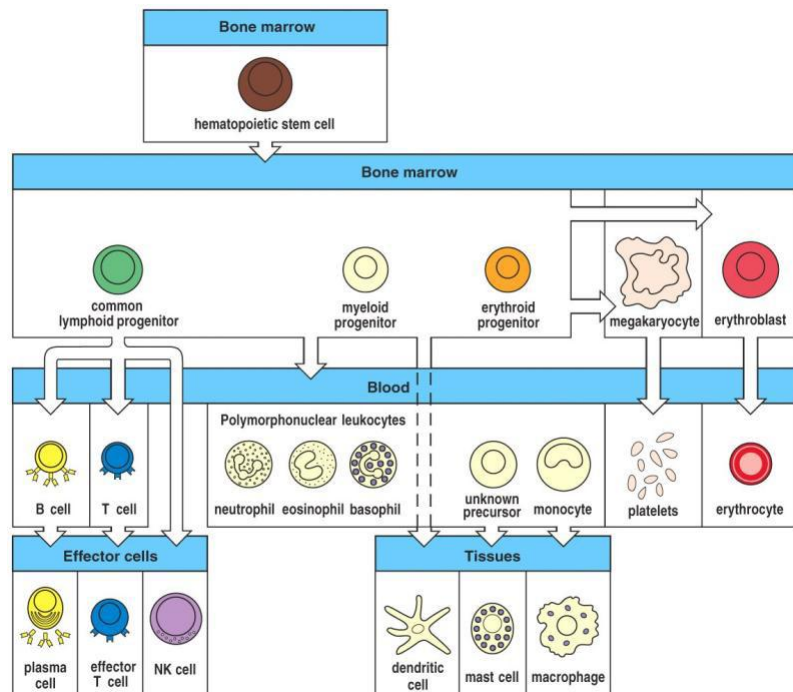
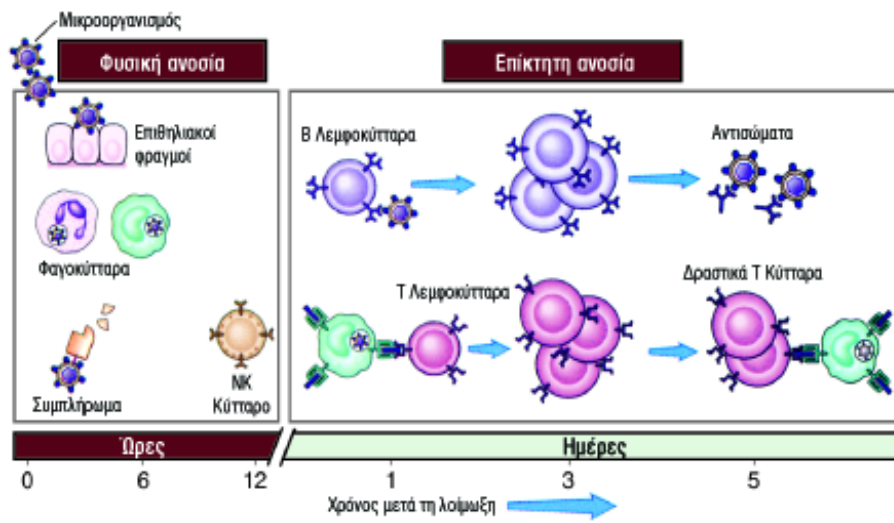


Figure 1-11 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

TABLE 2-3 NORMAL ADULT BLOOD-CELL COUNTS

Cell type	Cells/mm ³	%
Red blood cells	5.0×10^6	
Platelets	2.5×10^5	
Leukocytes	7.3×10^3	
Neutrophil		50–70
Lymphocyte		20–40
Monocyte		1–6
Eosinophil		1–3
Basophil		<1

ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

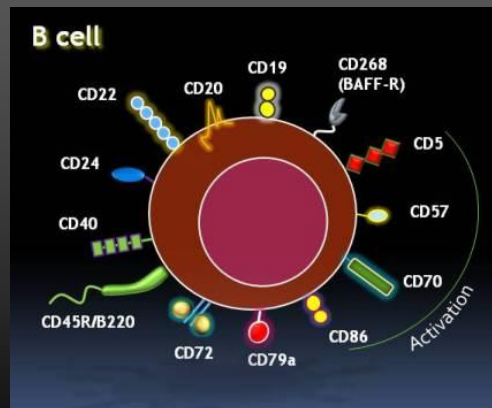
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα μόνα που αναγνωρίζουν τους διαφορετικούς αντιγονικούς επιτόπους
20-30% των εμπύρηνων κυττάρων

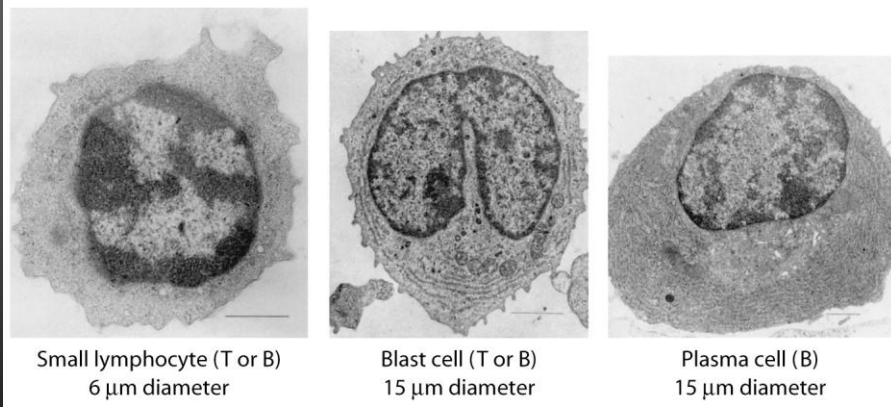
Φαινοτυπικοί δείκτες CD
στην μεμβράνη



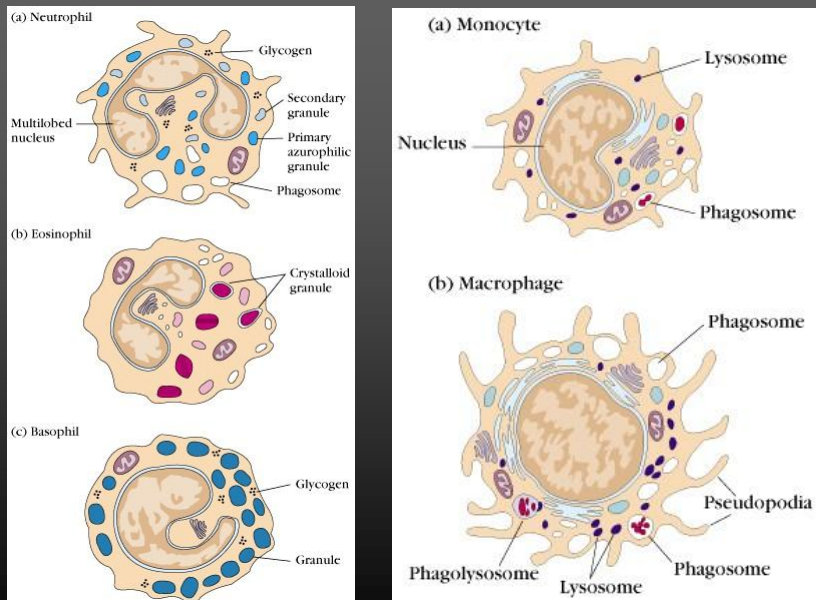
Διαχωρισμό λειτουργικών
υποπληθυσμών



ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ



ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ



NK ΚΥΤΤΑΡΑ

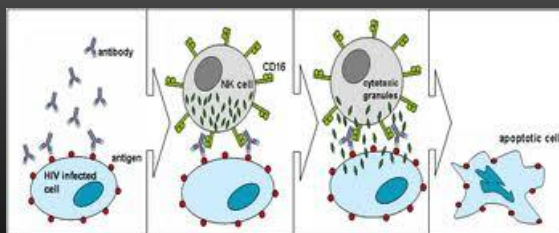
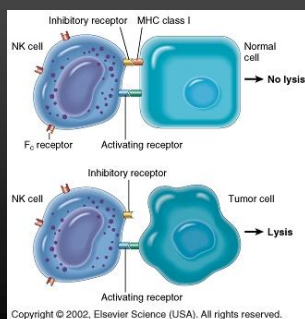
Δεν εκφράζουν B και T κυτταρικούς υποδοχείς

Κύτταρα φυσικής ανοσίας

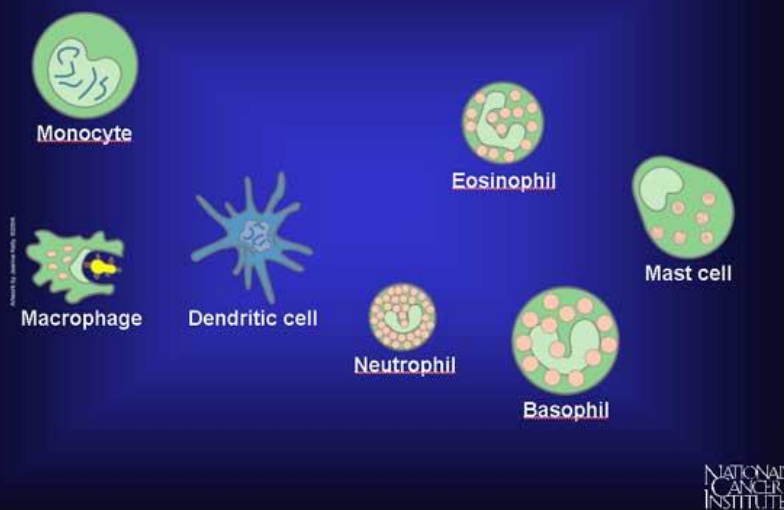
Η δράση τους δεν: προϋποθέτει ειδική αναγνώριση του αντιγόνου
συνοδεύεται από ανάπτυξη μνήμης

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

1. Αναγνώριση και λύση μολυσμένων ή καρκινικών κυττάρων
2. ADCC (εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα)



Phagocytes and Their Relatives

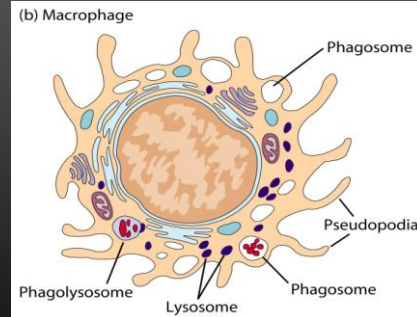
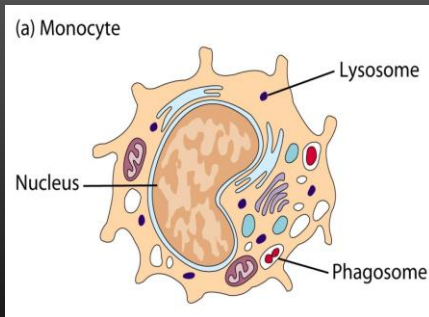


- Παράγονται από τον μυελό κατά τη διάρκεια της ζωής
- Απομακρύνουν νεκρά κύτταρα και μικροοργανισμούς

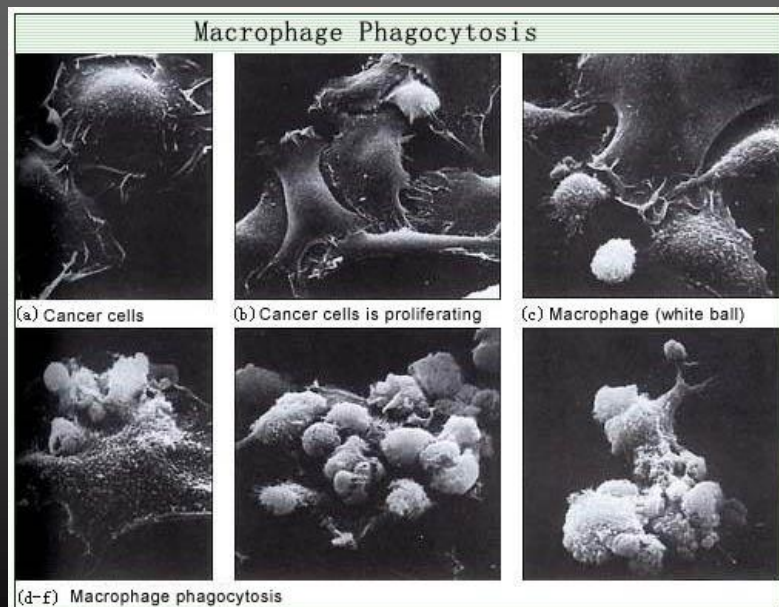
ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΑ

- Κυριότερος κυτταρικός μεσολαβητής φυσικής ανοσίας - ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Στο αίμα → Μονοκύτταρα
Στους ιστούς → Μακροφάγα



ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ



Macrophage capturing bacteria



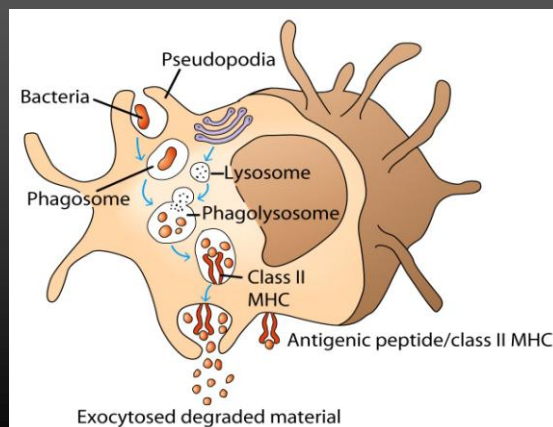
ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΑ

• Καθοριστικό ρόλο στην ειδική ανοσιακή απάντηση

A. Αντιγονοπαρουσιαστικά

B. Εκκρίνουν κυτταροκίνες (ενεργοποίηση CD T κυττάρων)

Γ. Παράγουν αυξητικούς παράγοντες (επούλωση ιστικών βλαβών)



ΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΑ

- Κύτταρα της φλεγμονής
- 50-70% των κυττάρων του αίματος

ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ

Φαγοκυτταρική δραστηριότητα

ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΑ

Φαγοκυτταρική ικανότητα

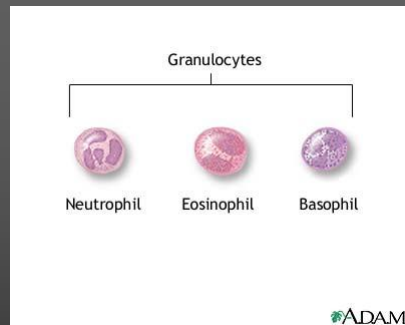
Φέρουν υποδοχείς για την IgE

Σε σημεία εκδήλωσης αντιδράσεων υπερευαισθησίας (αλλεργικού τύπου)

ΒΑΣΕΟΦΙΛΑ

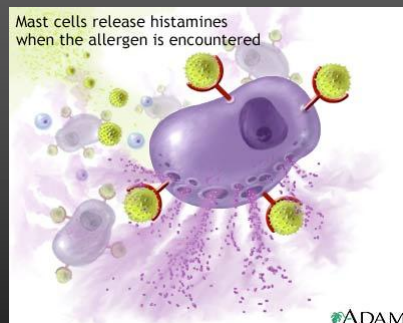
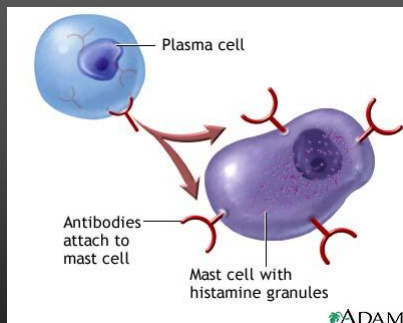
Εκκρίνουν δραστικές ουσίες

Συνδέονται ισχυρά με την IgE



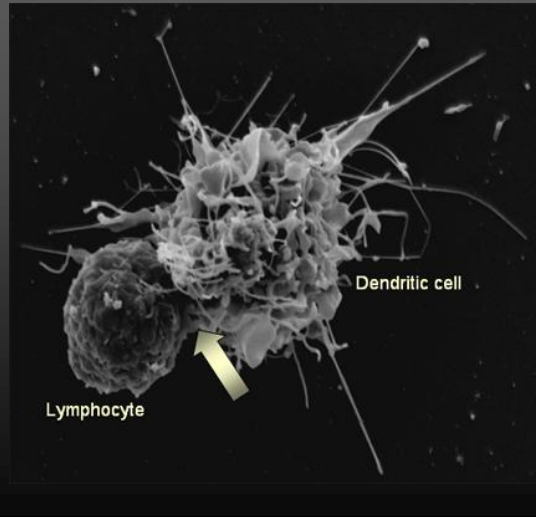
ΣΙΤΕΥΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (mast cells)

- Ανευρίσκονται: δέρμα, συνδετικό ιστό, επιθήλιο βλεννογόνων
- Μεσολαβητές αλλεργικής φλεγμονής



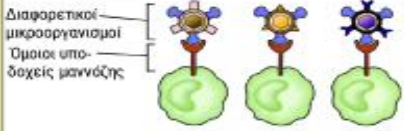
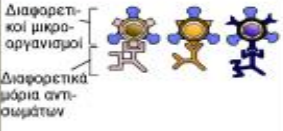
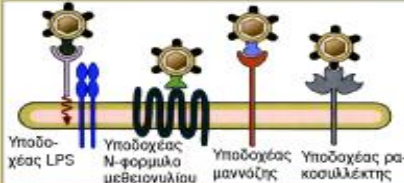
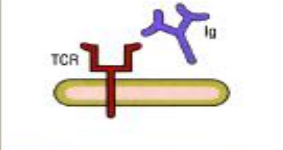
ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

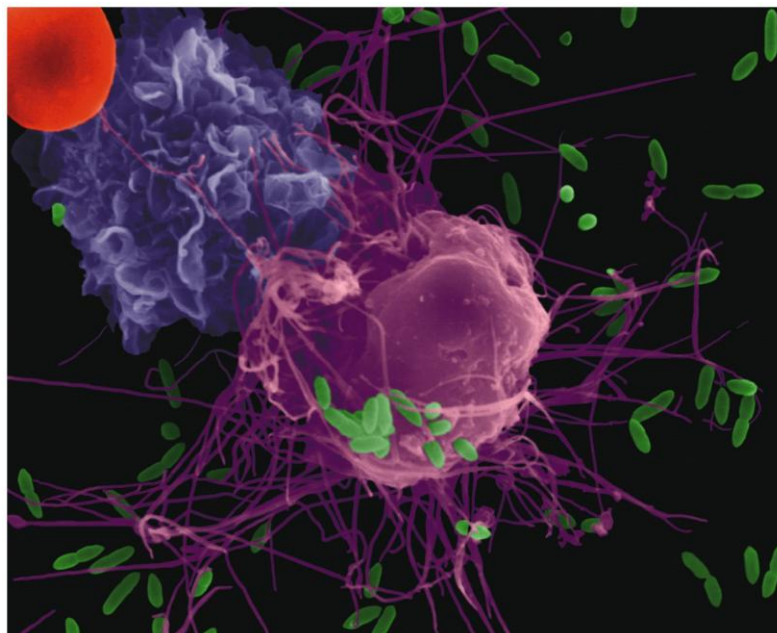
- Professional APCs, εκφράζουν MHCII μόρια
- Στο δέρμα (Langerhans) και την κυκλοφορία
- Ρόλο στην παρουσίαση αντιγόνου και ενεργοποίηση των T κυττάρων

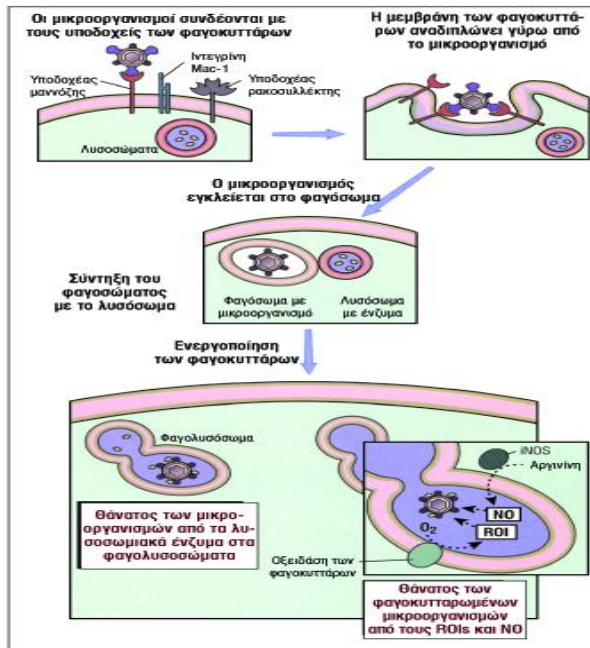


ΕΜΦΥΤΗ (ΦΥΣΙΚΗ) ΑΝΟΣΙΑ

- Πρώτη γραμμή αντίστασης στην κρίσιμη περίοδο μετά την έκθεση στο παθογόνο
 - Σε υγιή άτομα εξουδετερώνουν την πλειοψηφία των μικροοργανισμών πριν ενεργοποιηθεί η επίκτητη ανοσία
 - Καθοδηγεί το επίκτητο ΑΣ ώστε να έχει την κατάλληλη απόκριση
 - Επίκτητη ανοσοαπάντηση χρησιμοποιεί μηχανισμούς φυσικής ανοσίας για την εξάλειψη της λοίμωξης
-
- Μηχανισμοί άμυνας περιλαμβάνουν διαλυτούς και κυτταρικούς παράγοντες που αναγνωρίζουν τάξεις μορίων που υπάρχουν σε συχνά απαντώμενους μικροοργανισμούς (μοριακά πρότυπα, Pattern Recognition Receptors). Συχνά είναι δομές απαραίτητες για την επιβίωση και την μολυσματικότητα, αντίθετα με επίκτητη ανοσία
 - Υποδοχείς φυσικής ανοσίας → 1000 , επίκτητης ανοσίας → 10^9
 - Δεν αντιδρούν σε μη μικροβιακές ουσίες
 - Φυσική ανοσία αντιδρά με τον ίδιο τρόπο σε επαναλαμβανόμενες εκθέσεις στον ίδιο μικροοργανισμό (έλλειψη ανοσιακής μνήμης)

	Φυσική ανοσία	Επίκτητη ανοσία
Ειδικότητα	<p>Για δομές που είναι κοινές σε διαφορετικές τάξεις μικροοργανισμών (μοριακά πρότυπα)</p>  <p>Διαφορετικοί μικροοργανισμοί Όμοιες υποδοχείς μαννόζης</p>	<p>Για δομικές λεπτομέρειες των μορίων των μικροοργανισμών (αντιγόνα). Μπορεί να αναγνωρίζει μη-μικροβιακά αντιγόνα</p>  <p>Διαφορετικοί μικροοργανισμοί Διαφορετικά μόρια αντισωμάτων</p>
Υποδοχείς	<p>Κωδικοποιούνται στη βλαστική σειρά. Παρουσιάζουν περιορισμένη ποικιλομορφία</p>  <p>Υποδοχείς LPS Υποδοχείς N-φορμυλομεθειονιίου Υποδοχείς μαννόζης Υποδοχείς ρακουλλέκτης</p>	<p>Κωδικοποιούνται από γονίδια που προέρχονται από σωματικό ανασυνδυασμό τμημάτων γονιδίων. Μεγαλύτερη ποικιλομορφία</p>  <p>TCR Iα</p>
Κατανομή των υποδοχών	<p>Μη κλωνική, ταυτόσημοι υποδοχείς σε όλα τα κύτταρα της ίδιας σειράς.</p>	<p>Κλωνική, κλώνοι λεμφοκυττάρων με διαφορετικές ειδικότητες εκφράζουν διαφορετικούς υποδοχείς.</p>
Διάκριση αυτού και ξένου	<p>Ναι. Τα κύτταρα του ξενιστή δεν αναγνωρίζονται ή εκφράζουν μόρια που εμποδίζουν τις ανοσοαπαντήσεις της φυσικής ανοσίας.</p>	<p>Ναι. Βασισμένη στην επιλογή των αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων. Μπορεί να είναι ατελής (με αποτέλεσμα την αυτοανοσία)</p>





Επίκτητη Ανοσία

Όταν η φυσική ανοσία δεν εξουδετερώσει την έκθεση του οργανισμού στις ξένες ουσίες

Χυμική

- Αντισώματα
- Μεταφέρεται σε μη ανοσοποιημένα άτομα με το πλάσμα
- Έναντι εξωκυττάρων βακτηρίων

Κυτταρική

- T κύτταρα
- Μεταφέρεται σε μη ανοσ. άτομα με κύτταρα άλλων ανοσ. ατόμων
- Έναντι ενδοκυττάρων μικροοργανισμών (ιοί)

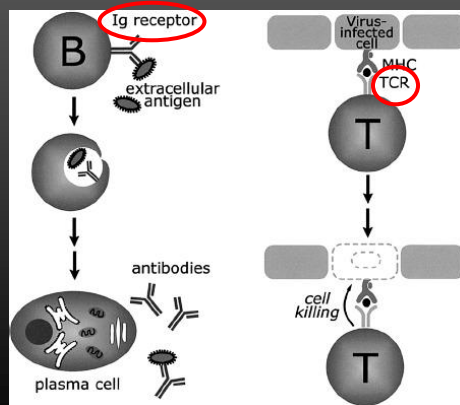
Φάσεις Ειδικής Ανοσιακής Απάντησης

1. Αναγνώριση

Σύνδεση ξένων αντιγόνων με υποδοχείς λεμφοκυττάρων

B κύτταρα - συνδέονται με αντιγόνα σε διαλυτή μορφή

T κύτταρα - συνδέονται με αντιγόνα που φέρονται στην επιφάνεια άλλων κυττάρων



Φάσεις Ειδικής Ανοσιακής Απάντησης

2. Ενεργοποίηση

Πολ/σμός και διαφοροποίηση λεμφοκυττάρων από κύτταρα αναγνώρισης σε κύτταρα ικανά να εξουδετερώνουν τα ξένα αντιγόνα

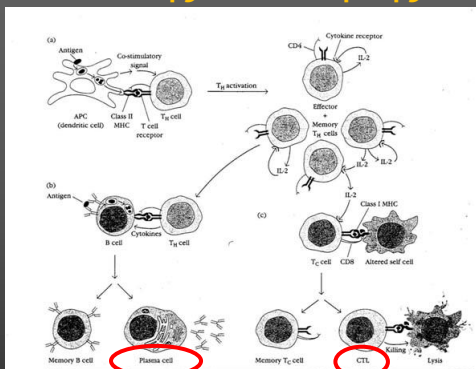


FIGURE Cellular interactions involved in induction of immune responses. Activation (APC = antigen-presenting cell) and proliferation of T_H cells (a) is required for generation of a humoral response (b) and a cell-mediated response to altered self-cells (c).

Generation of the Humoral Immune Response

Mature antigen-committed B lymphocytes are seeded out from the bone marrow to circulate in the blood or lymph or to reside in various lymphoid organs. Interaction of a mature B cell with antigen triggers its activation, proliferation, and differentiation. This process begins when antigen cross-links membrane-bound antibody molecules on a B cell. Some of the bound antigen is internalized by receptor-mediated endocytosis. After processing the antigen, the B cell presents the resulting antigenic peptides, combined class II MHC molecules, on its membrane. A T_H cell specific for the presented antigen-MHC complex then binds to the complex; as a result of this interaction, the T_H cell secretes cytokines that stimulate various stages of B-cell divisions and differentiation. The activated B cell undergoes a series of cell divisions over about 5 days, differentiating into a population of both antibody-secreting plasma cells and memory cells (Figure 1b).

Generation of the Cell-Mediated Response

The cell-mediated response is generated by various subpopulations of T lymphocytes. As in the humoral response, a clonally expanded population of antigen-specific activated T_H cells is required. Cytokines secreted by these T_H cells help to activate various T effector cells responsible for cell-mediated responses. For example, after a T_c cell binds to processed antigen combined with class I MHC molecules on the membrane of an altered self-cell, the cytokine interleukin 2 (IL-2), secreted by T_H cells, stimulates proliferation and differentiation of the T_c cell. This process generates cytotoxic T lymphocytes (CTLs), which mediate membrane damage to the altered self-cell, causing cell lysis; it also generates populations of memory T_H and T_c cells (Figure 1c).

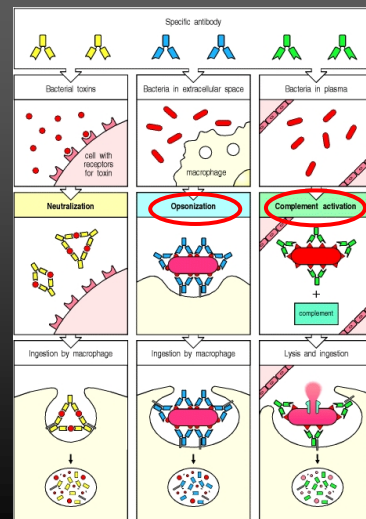
Φάσεις Ειδικής Ανοσιακής Απάντησης

3. Δραστική φάση → Καταστροφή παθογόνων

Τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα εκδηλώνουν τη δράση τους

Συμμετοχή και μη λεμφικών κυττάρων

- Τα αντισώματα συνδεδεμένα με τα αντιγόνα υποβοηθούν την φαγοκυττάρωσή τους από τα ουδετερόφιλα και τα φαγοκύτταρα
- Τα αντισώματα ενεργοποιούν το συμπλήρωμα
- Τα T κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες που ενισχύουν την δράση των φαγοκυττάρων



Πριν την επαφή με το αντιγόνο



Επαφή με το αντιγόνο

Αυξάνουν σε μέγεθος
Περισσότερο κυτταρόπλασμα



Διαιρούνται

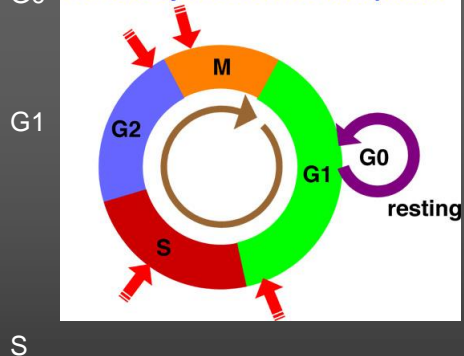
Διαφοροποιούνται σε

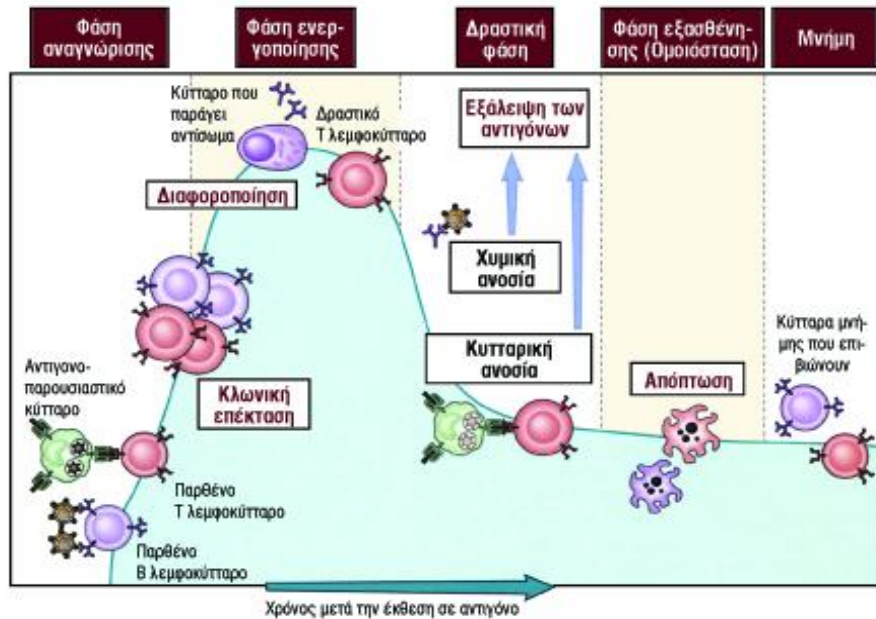
Δραστικά κύτταρα

ή

Λεμφοκύτταρα μνήμης (μακρά ανοσία)

G0 The Cell Cycle and the Checkpoints



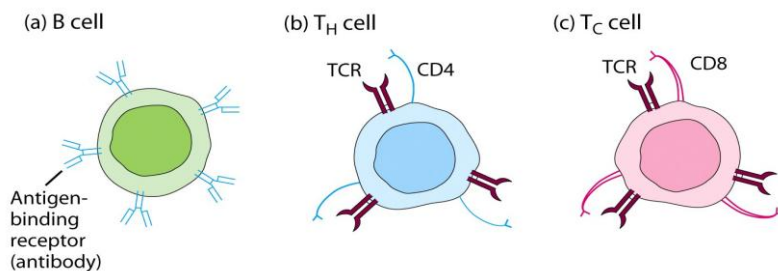


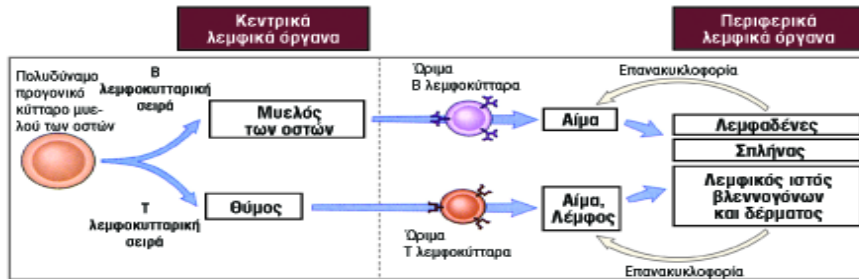
ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η δημιουργία μίας αποτελεσματικής ανοσολογικής απόκρισης προϋποθέτει τη συμμετοχή δύο μεγάλων ομάδων κυττάρων: των **λεμφοκυττάρων** και των **κυττάρων που παρουσιάζουν το αντιγόνο**

ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ: παράγονται στον μυελό των οστών, κυκλοφορούν στο αίμα και στα περιφερικά λεμφικά όργανα

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ: Καθορίζουν **εξειδίκευση, διάκριση εαυτού-ξένου, ποικιλότητα, μνήμη**





- **B ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ:**

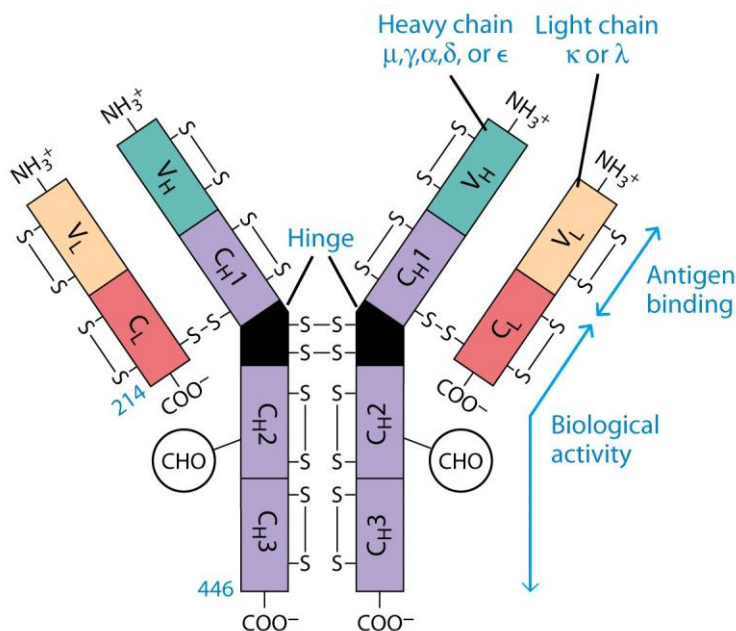
- ωριμάζουν στο μυελό των οστών,
- φέρουν τον ανοσοσφαιρινικό υποδοχέα,
- σύνδεση του υποδοχέα με αντιγόνο σηματοδοτεί τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση σε πλασματοκύτταρο και B κύτταρο μνήμης.
- Πλασματοκύτταρο δεν έχει μεμβρανικό υποδοχέα.
- Πλασματοκύτταρο εκκρίνει > 2000 μόρια Ig / sec

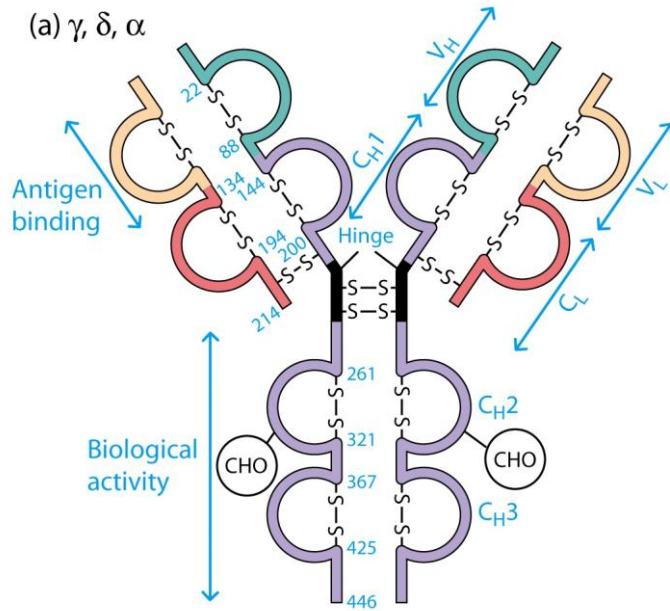
- **ΕΠΙΤΟΠΟΙ**

- Τα λεμφοκύτταρα δεν αλληλεπιδρούν με ολόκληρα ανοσογόνα (μικροοργανισμούς ή μόρια). Αναγνωρίζουν μικρές διακριτές περιοχές των μορίων που καλούνται επίτοποι ή επιτόπια ή αντιγονικοί καθοριστές.
- Οι επίτοποι είναι οι ανοσολογικά ενεργές περιοχές ενός ανοσογόνου, οι οποίες συνδέονται με τους αντιγονο-ειδικούς υποδοχείς των λεμφοκυττάρων ή με αντισώματα
- Ίδιο αντιγόνο, διαφορετικοί επίτοποι
- επίτοποι αλληλουχίας και διαμόρφωσης
- Β-λεμφοκύτταρα → διαλυτά αντιγόνα → επίτοποι εκτεθειμένα τμήματα του ανοσογόνου
- Τ-λεμφοκύτταρα → εξαρτάται από MHC

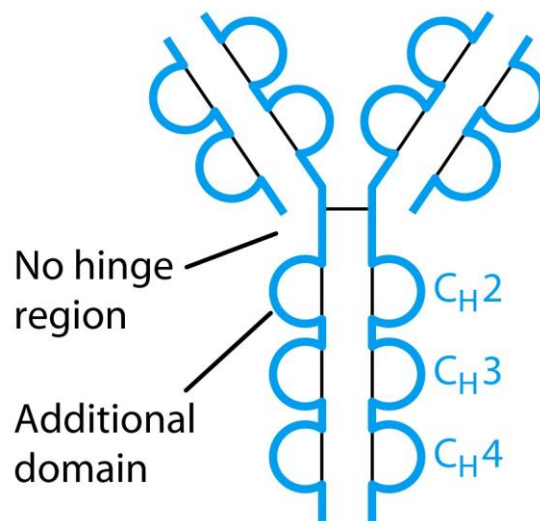
- Τείνουν να είναι περιοχές ευέλικτες ώστε να επιτυγχάνεται η συμπληρωματικότητα των θέσεων αλληλεπίδρασης
- Πολύπλοκες πρωτεΐνες περιέχουν αλληλεπικαλυπτόμενους επίτοπους από τους οποίους ορισμένοι είναι ανοσοεπικρατείς
- Το μεγαλύτερο τμήμα της επιφάνειας μιας σφαιρικής πρωτεΐνης είναι πιθανώς ανοσογόνο

- Τα αντισώματα που παράγονται σε απόκριση ενός αντιγόνου είναι ετερογενή (**πολυκλωνικά**),
- Έχουν ενεργοποιηθεί διαφορετικοί κλώνοι Β λεμφοκυττάρων, οι οποίοι αναγνωρίζουν διαφορετικούς επίτοπους του αντιγόνου.
- Κάθε κλώνος Β λεμφοκύτταρο παράγει πανομοιότυπα αντίσωμα (**μονοκλωνικό αντίσωμα**) τα οποία συνδέονται ειδικά με τον ίδιο επίτοπο.
- Το σύνολο των μονοκλωνικών αντισωμάτων που παράγονται αποτελούν τον **πολυκλωνικό αντιορό**.

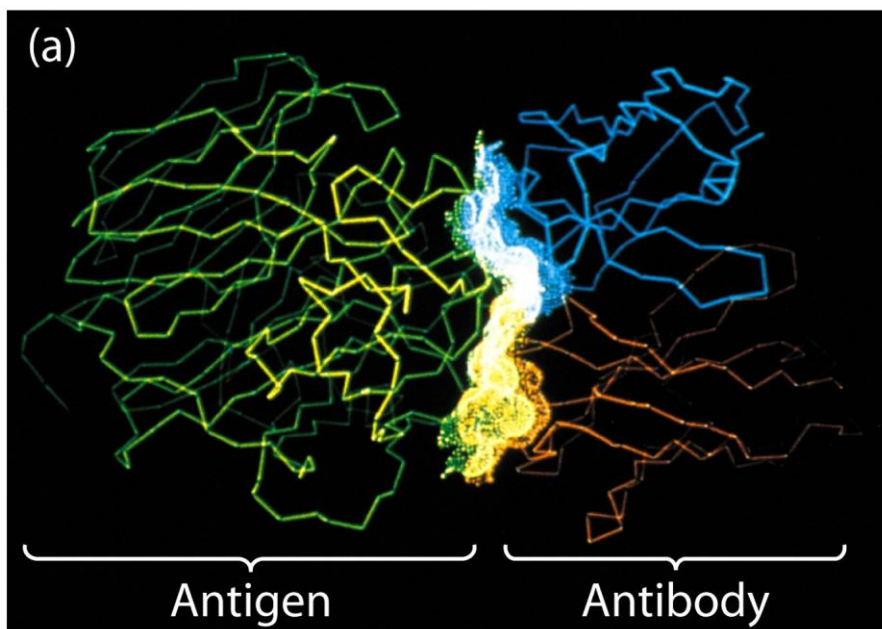


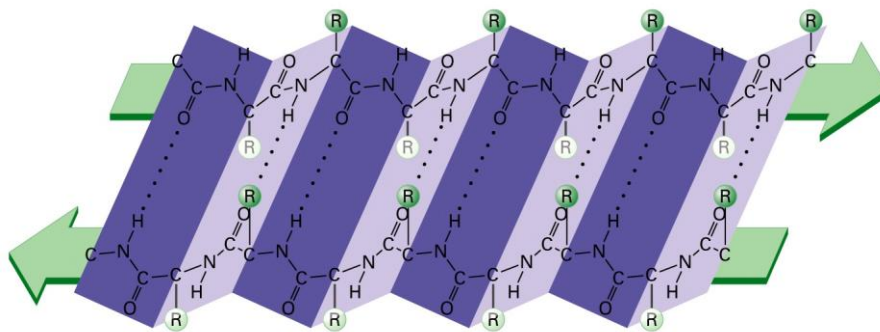
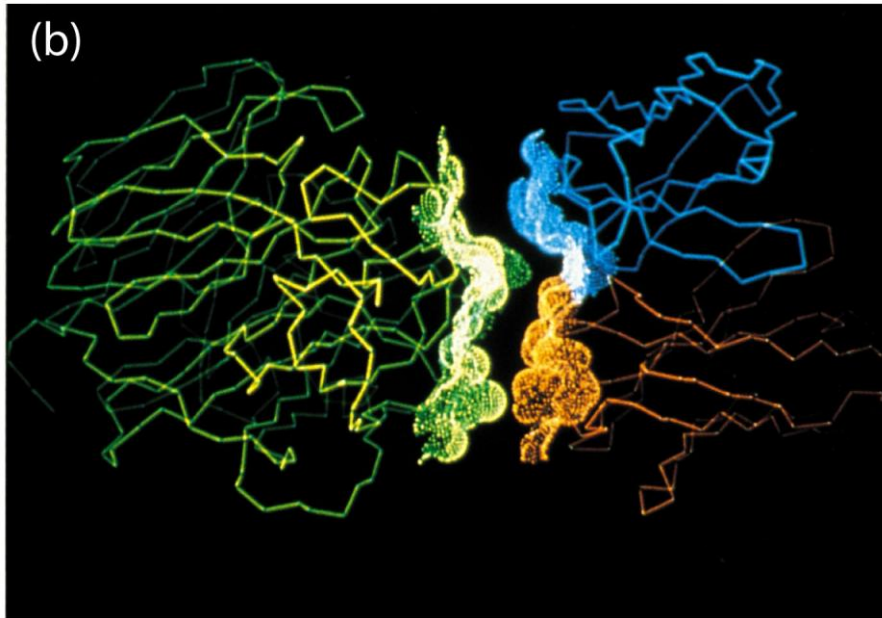


(b) μ, ϵ

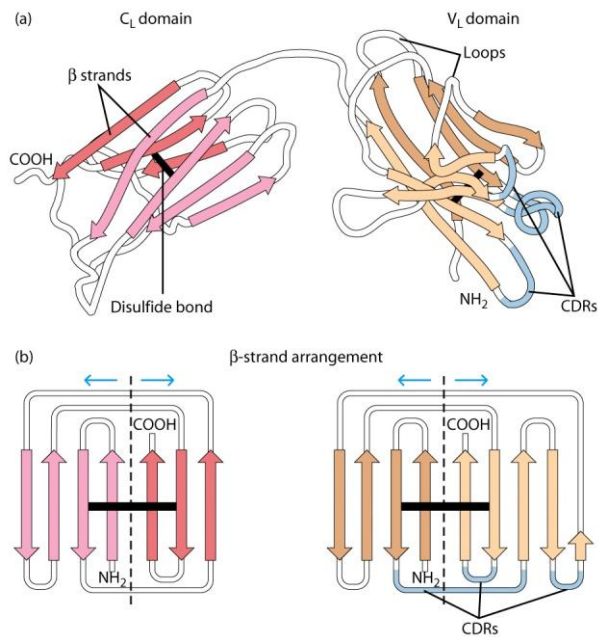


- Υπερμεταβλητές περιοχές → CDR's
- Περιοχές σκελετού (framework)

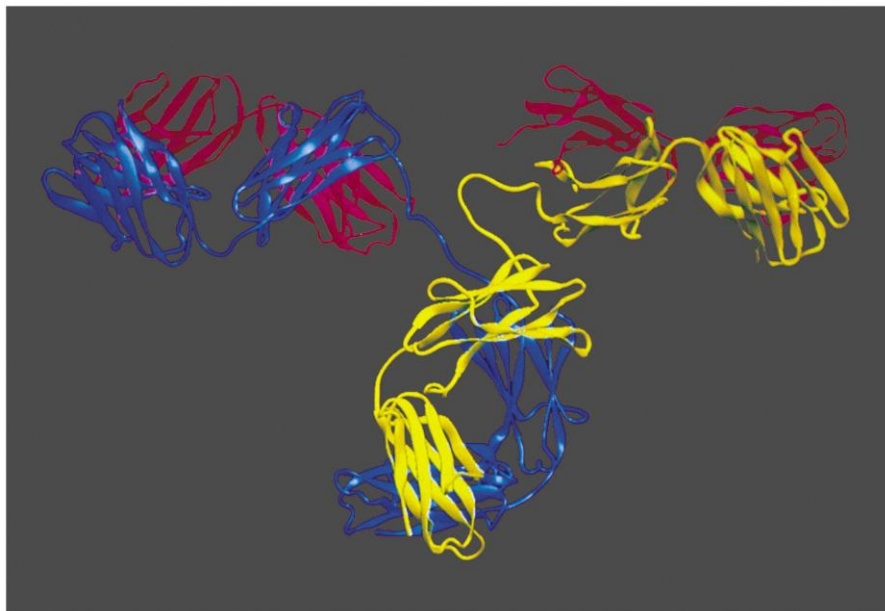
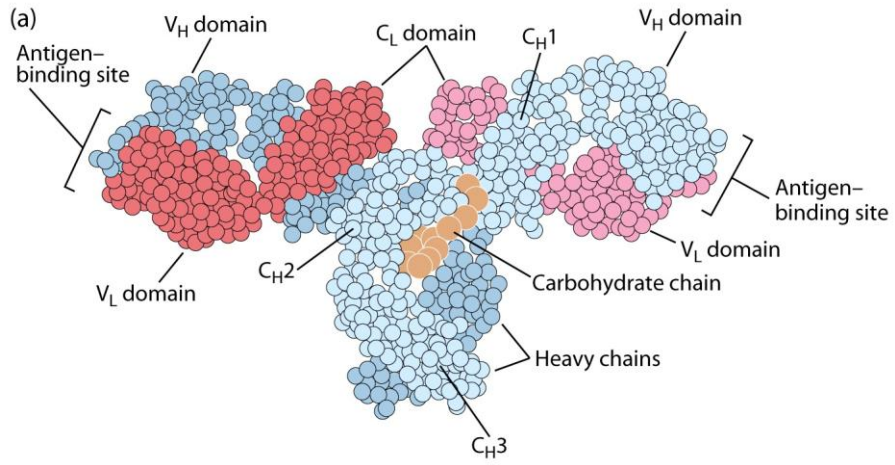


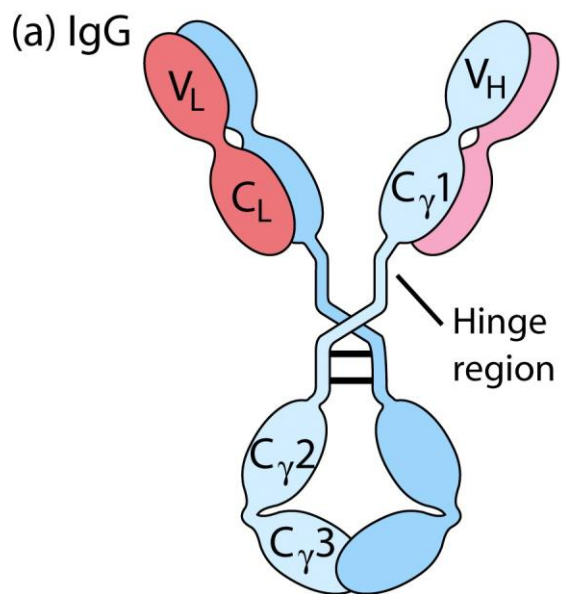
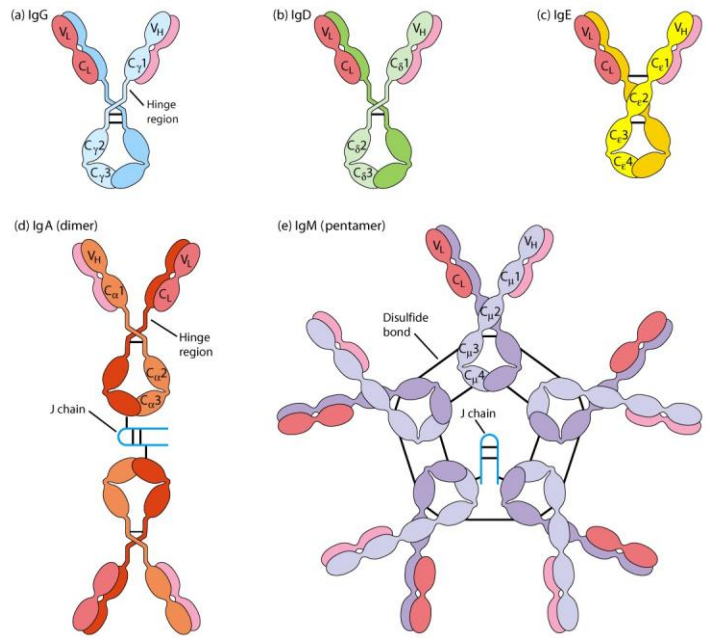


Εναλλασσόμενα υδρόφοβα και υδρόφιλα αα

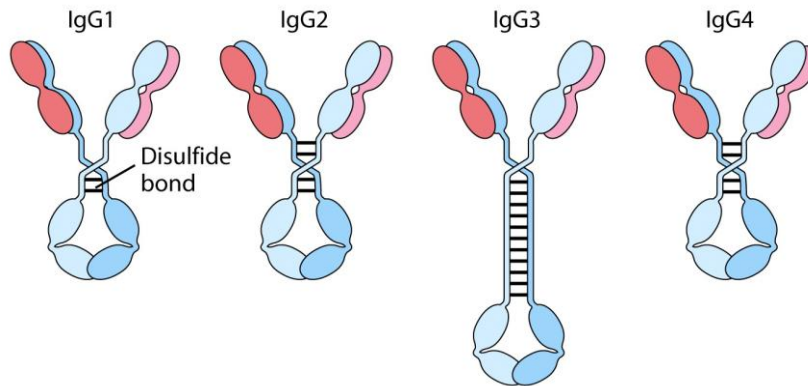


- Αναδίπλωση ανοσοσφαιρίνης, Ig υπεροικογένεια (TCR, MHC, CD8, CD4) → βιολογικός ρόλος (ανίχνευση σημάτων από περιβάλλον)
- Σταθεροποίηση: υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις, δισουλφιδικός δ.
- Τεταρτοταγής δομή: αλληλεπιδράση μεταξύ διαφορετικών περιοχών:



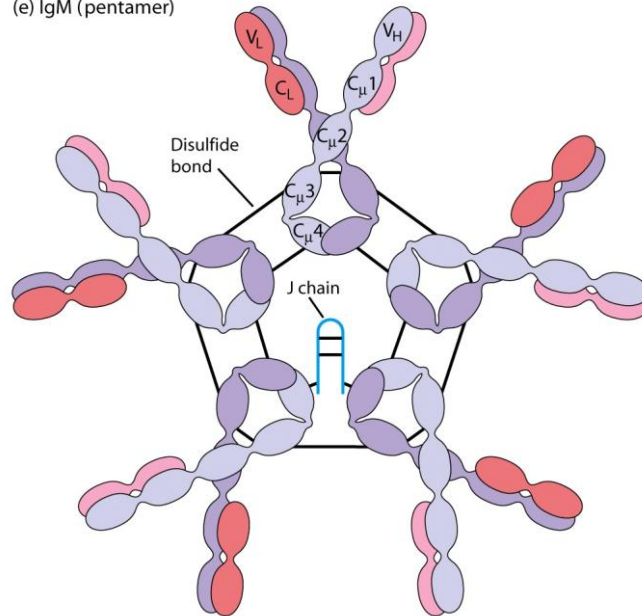


- A) IgG
 - > 80% συνολικών Ig
-
- 4 υποτάξεις (διαφορά στο μέγεθος της περιοχής άρθρωσης και στους δισουλφιδικούς δεσμούς)



- ενεργοποίηση συμπληρώματος: IgG3 > IgG1 > IgG2
- IgG1 & IgG3 : συνδέονται με υποδοχείς Fc φαγοκυττάρων → οψωνινοποίηση
- IgG1, IgG3, IgG4 : νεογνική ανοσία

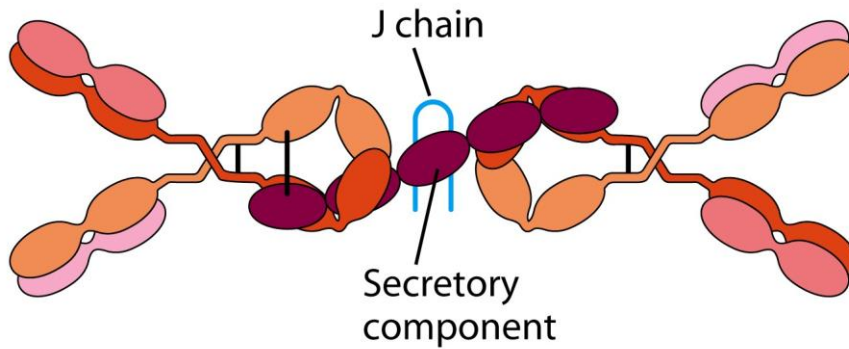
(e) IgM (pentamer)



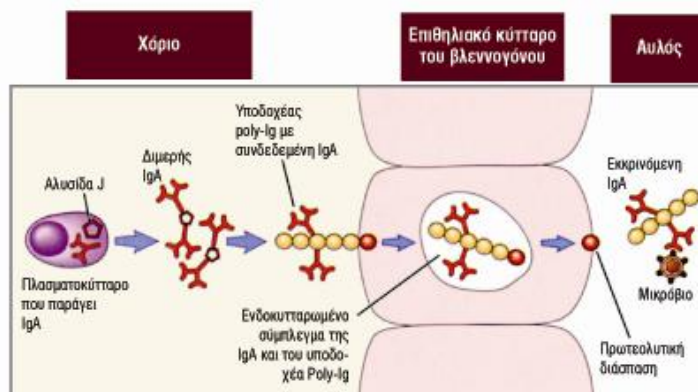
- IgM
- 5-10% ολικών Ig
- Μονομερής (MB 180000) μόνο σε μεμβρανική μορφή
- Εκκρινόμενη IgM → πενταμερής
- Πρωτογενής απάντηση σε Ag
- Πρώτη Ig που συντίθεται από νεογνά
- 5-10 μόρια Ag (μεγάλη συνάφεια)
- Πολύ αποτελεσματική στην ενεργοποίηση συμπληρώματος
- Μέσω J αλυσίδας → Ανοσία Βλεννογόνων

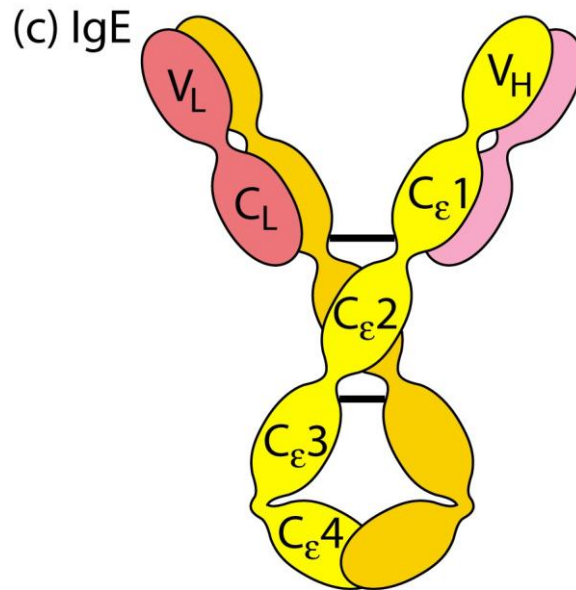
- IgA: 10-15% ολικών Ig στον ορό, κυρίαρχη μορφή στις εκκρίσεις και βλενογόνους

(a) Structure of secretory IgA

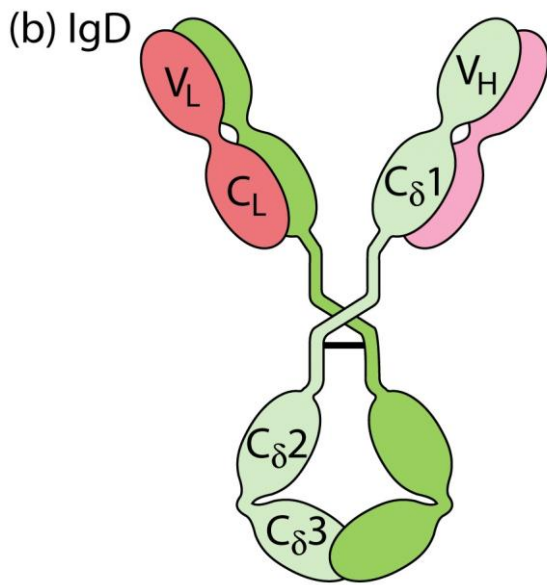
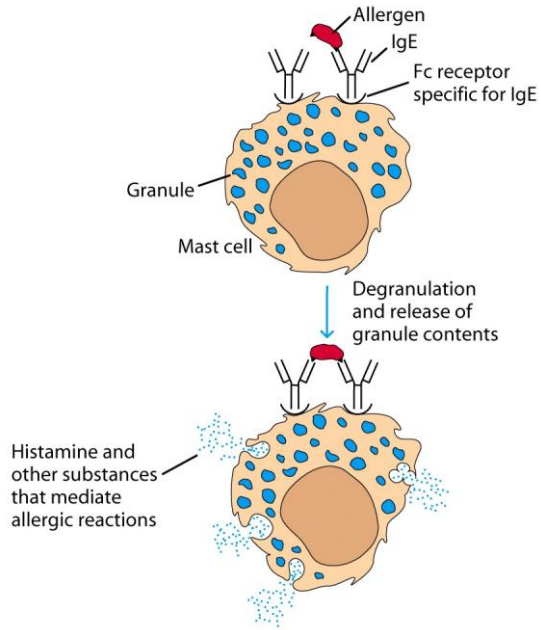


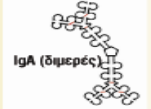
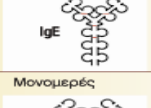
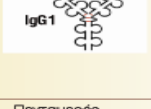

- Διμερές ή τετραμερές, J αλυσίδα, εκκριτικός παράγοντας (βοηθά στην προστασία από πρωτεάσες)





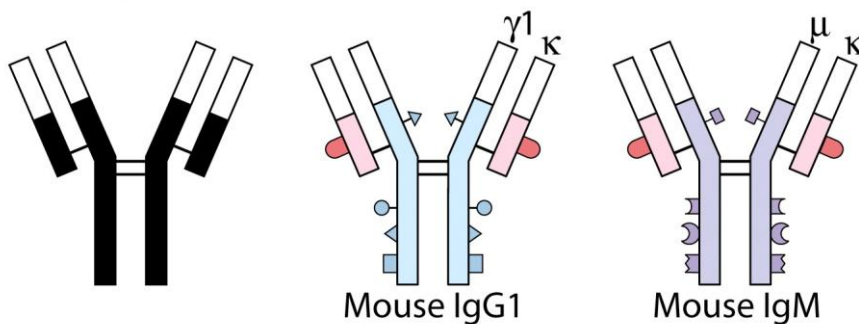
- IgE: πολύ χαμηλή συγκέντρωση στον ορό
- Ιδιαίτερη βιολογική δράση: αντιδράση άμεσης υπερευαισθησίας
- Ειδικοί υποδοχείς Fcε σε βασεόφιλα και σιτευτικά κύτταρα



Ισότυπος του αντισώματος	Υπότυποι	Βαριά Αλυσίδα	Συγκέντρωση ορού (mg/ml)	Χρόνος ημιζωής στον ορό (ημέρες)	Εκκρινόμενη μορφή	Λειτουργίες
IgA	IgA1,2	α(1 ή 2)	3.5	6	Μονομέρες, διμερές, τριμερές 	Βλεννογονική ανοσία νεογνική παθητική ανοσία
IgD	Όχι	δ	Ήχη	3	Όχι	Αντιγονικός υποδοχέας παρθένων B κυττάρων
IgE	Όχι	ε	0.05	2	Μονομέρες 	Άμεση υπερευαισθησία
IgG	IgG1-4	γ(1,2,3 ή 4)	13.5	23	Μονομέρες 	Οψικωνοποίηση, ενεργοποίηση συμπληρώματος, ανασωματο-εξαρτώμενη κυτταρική κυταροτοξικότητα, νεογνική ανοσία, αναστολή B κυττάρων με ανάδραση
IgM	Όχι	μ	1.5	5	Πενταμερές 	Αντιγονικός υποδοχέας παρθένων B κυττάρων, ενεργοποίηση του συμπληρώματος

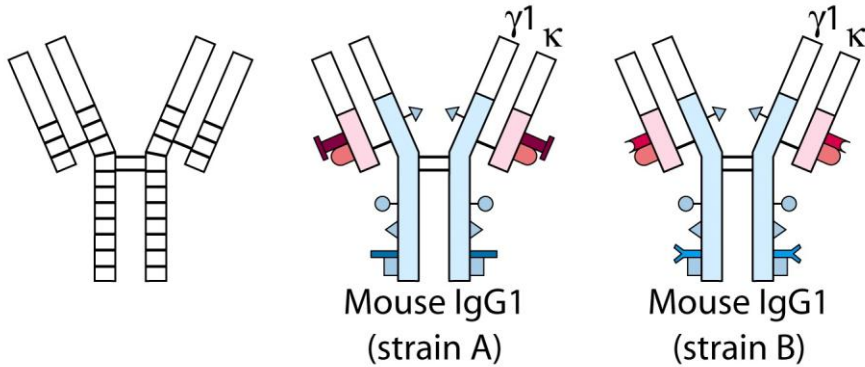
Ισότυποι ή ισοτυπικές προσδιοριστικές ομάδες είναι οι επίτοποι της σταθερής περιοχής ελαφριών και βαριών αλυσίδων των αντισωμάτων, οποία είναι διαφορετικά ανάμεσα στα είδη αλλά και στις τάξεις ή υποτάξεις των αντισωμάτων.

(a) Isotypic determinants



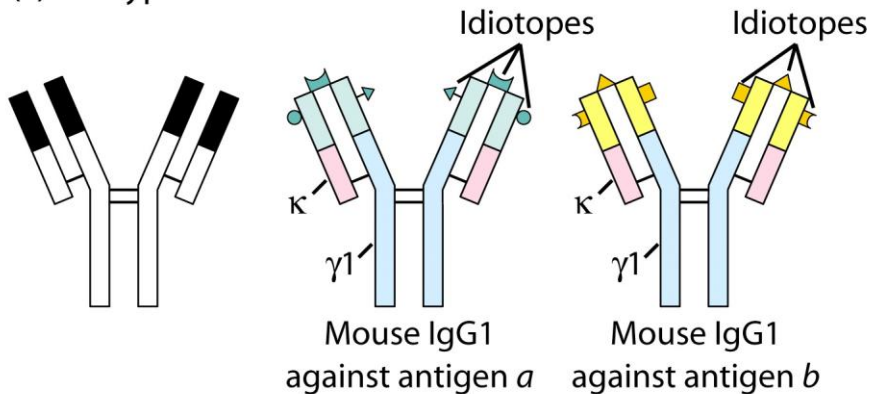
- **Αλλότυποι** ή αλλοτυπικές προσδιοριστικές ομάδες είναι οι επίτοποι της σταθερής περιοχής ελαφριών και βαριών αλυσίδων των αντισωμάτων, οποία είναι διαφορετικά ανάμεσα σε άτομα του ίδιου είδους.

(b) Allotypic determinants

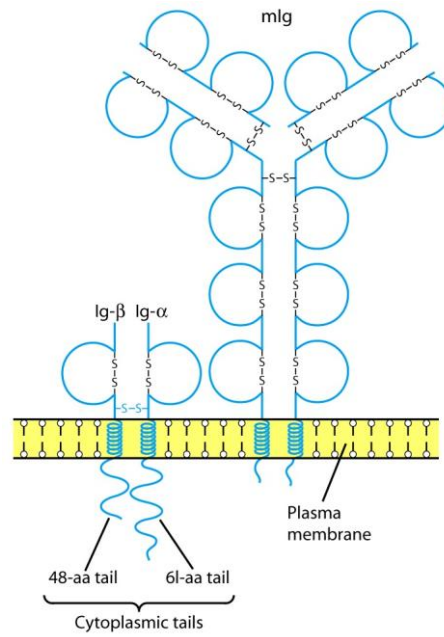


- **Ιδιότυποι** ή ιδιοτυπικές προσδιοριστικές ομάδες είναι οι επίτοποι της μεταβλητής περιοχής. Πολλά από αυτά ορίζονται από της υπερμεταβαλλόμενες περιοχές της μεταβλητής περιοχής του αντισώματος.

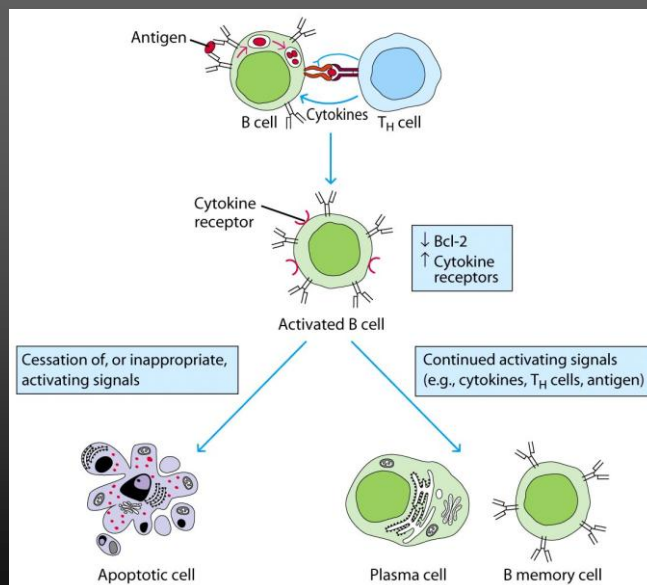
(c) Idiotypic determinants



■ BCR

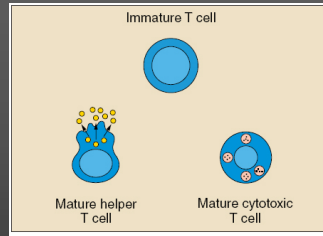


Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ



Τ ΚΥΤΤΑΡΑ

Παράγονται στο μυελό και ωριμάζουν στο θύμο
Υποδοχείς για τα αντιγόνα → TCR



Βοηθητικά T κύτταρα
CD4 T

- Εκκρίνουν κυτταροκίνες

Κυτταρολυτικά T κύτταρα
CD8 T

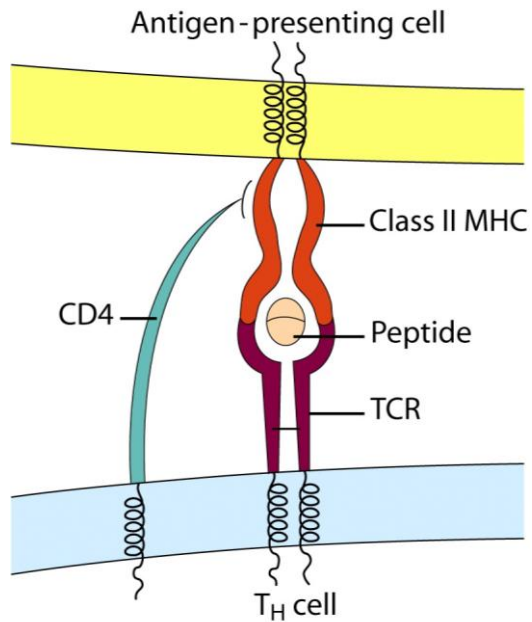
- Άμεση λύση κυττάρων

Πολ/σμός και διαφοροποίηση
των T, B και μακροφάγων

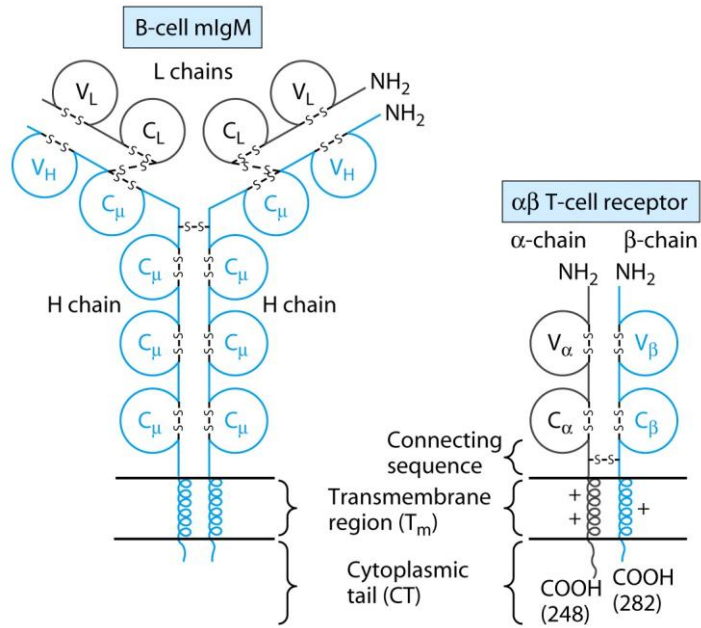
- **T ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ:** TCR υποδοχέας [(αβ)₂ ή (γδ)₂]
- Αναγνώριση μέσω MHC (HLA)
- Η αναγνώριση αντιγόνου σηματοδοτεί τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση σε κύτταρο δράστη και κύτταρο μνήμης.
- Πληθυσμοί T_H (CD4) (T_H1, T_H2), T_c (CD8)

ΕΠΙΤΟΠΟΙ ΤΩΝ Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

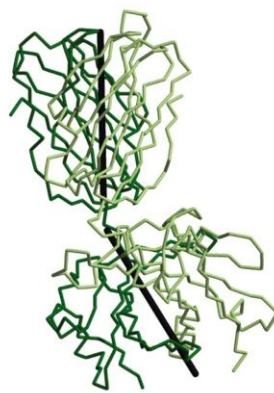
✓ Δεν αναγνωρίζουν διαλυτά αντιγόνα αλλά επίτοπους αποικοδομημένων πρωτεϊνών.
✓ Τα πεπτίδια αναγνωρίζονται από τα Τ λεμφοκύτταρα μόνο όταν σχηματίζουν συμπλέγματα TCR-Ag-MHC.



ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ (TCR)



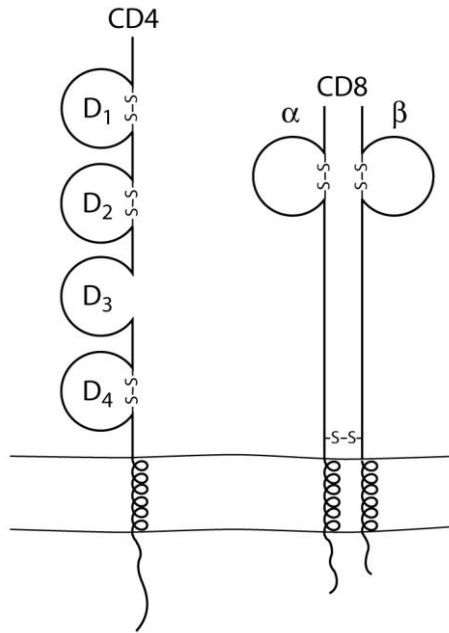
$\gamma\delta$ TCR
111°



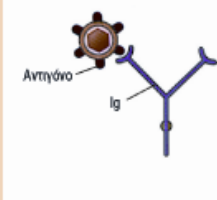
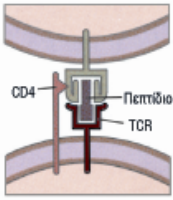
$\alpha\beta$ TCR
147°

V domains

C domains



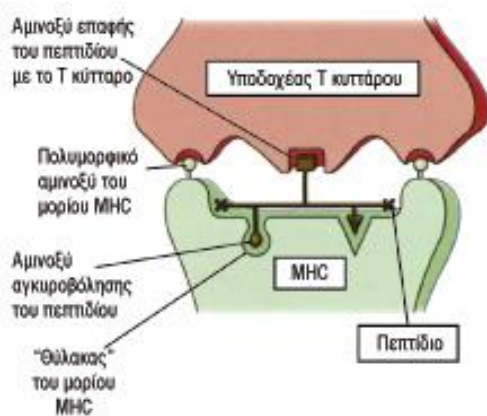
Χαρακτηριστικό ή λειτουργία	Αντίσωμα (ανοσοσφαιρίνη)	Υποδοχέας Τ κυττάρων (TCR)
	<p>Μεμβρανική Ig Αντιγόνο Igα Igβ Μεταβίβαση σήματος</p>	<p>Αντιγονοπαρουσιάζοντιο κύτταρο MHC Αντιγόνο TCR CD3 ζ Μεταβίβαση σήματος</p>
Μορφές αντιγόνου που αναγνωρίζονται	<p>Μακρομόρια (πρωτεΐνες, πολυσακχαρίτες, λιπίδια, νουκλεϊνικά οξέα), μικρές χημικές ενώσεις Γραμμικοί επίτοποι και διαμορφωτικοί επίτοποι</p>	<p>Πεπτιδία που παρουσιάζονται από τα μόρια MHC των APCs Γραμμικοί επίτοποι</p>
Ποικιλομορφία	<p>Κάθε κλώνος έχει μια μοναδική ειδικότητα. Δυνατότητα για > 10⁸ διαφορετικές ειδικότητες.</p>	<p>Κάθε κλώνος έχει μια μοναδική ειδικότητα. Δυνατότητα για > 10¹¹ διαφορετικές ειδικότητες.</p>
Η αναγνώριση του αντιγόνου γίνεται από:	<p>Μεταβλητές περιοχές (V) των βαριών και ελαφρών αλυσίδων των μεμβρανικών Ig</p>	<p>Μεταβλητές περιοχές (V) των α και β αλυσίδων</p>
Η μεταβίβαση σήματος γίνεται από:	<p>Πρωτεΐνες συνδεδεμένες με τη μεμβρανική Ig (Igα και Igβ)</p>	<p>Πρωτεΐνες συνδεδεμένες με τον TCR (CD3 και ζ)</p>
Οι δραστικές λειτουργίες διεκπεραιώνονται από:	<p>Σταθερές περιοχές (C) των εκκρινόμενων Ig</p>	<p>Ο TCR δεν επιτελεί δραστικές λειτουργίες</p>

Χαρακτηριστικό	Μόριο πρόσδεσης στο αντιγόνο	
	Ανοσοσφαιρίνη (Ig)	Υποδοχέας T κυττάρων (TCR)
		
Περιοχή πρόσδεσης στο αντιγόνο	Αποτελείται από τρεις CDRs στη VH και τρεις CDRs στη VL.	Αποτελείται από τρεις CDRs στη Va και τρεις CDRs στη Vβ.
Δομές του αντιγόνου που αναγνωρίζονται	Γραμμικοί καθοριστές και καθοριστές διαμόρφωσης μακρομορίων και μικρών χημικών ενώσεων	Μόνο 1-3 αμινοξέα ενός πεπτιδίου και πολυμορφικά αμινοξέα του μορίου MHC
Συγγένεια πρόσδεσης στο αντιγόνο	$K_d 10^{-7} - 10^{-11} M$ Η μέση συγγένεια των Igs αυξάνει στη διάρκεια των ανοσοαπαντήσεων	$K_d 10^{-5} - 10^{-7} M$
Ταχύτητα πρόσδεσης και αποσύνδεσης	Γρήγορη πρόσδεση, μεταβλητή αποσύνδεση	Αργή πρόσδεση, αργή αποσύνδεση
Επικουρικά μόρια που συμμετέχουν στη σύνδεση	Κανένα	Το CD4 ή το CD8 συνδέονται ταυτόχρονα με το μόριο MHC

- **Ρόλος του MHC στην αναγνώριση:**
- MHC πολυμορφικές γλυκοπρωτεΐνες που εμφανίζονται στις κυτταρικές μεμβράνες
- Δύο αλληλόμορφα (ένα από κάθε γονέα) τα οποία λειτουργούν ταυτόχρονα καθώς και ο πολυμορφισμός προσδιορίζει το εύρος των αντιγόνων με τα οποία συνδέονται και συνεπώς την ικανότητα παρουσίασης ενός αντιγόνου στα T λεμφοκύτταρα.

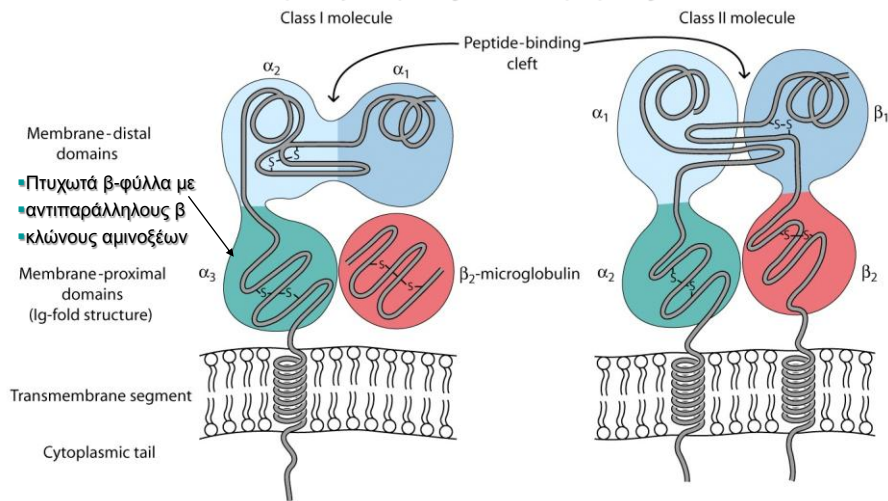
- ΜHC τάξης I [(αβ₂), σε όλα τα εμπύρηννα κύτταρα
- ΜHC τάξης II [(αβ), σε APC's

▪ Τα Τ-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν πεπτιδικά αντιγόνα συνδεδεμένα με μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (ΜHC) στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (ΑΡC's)

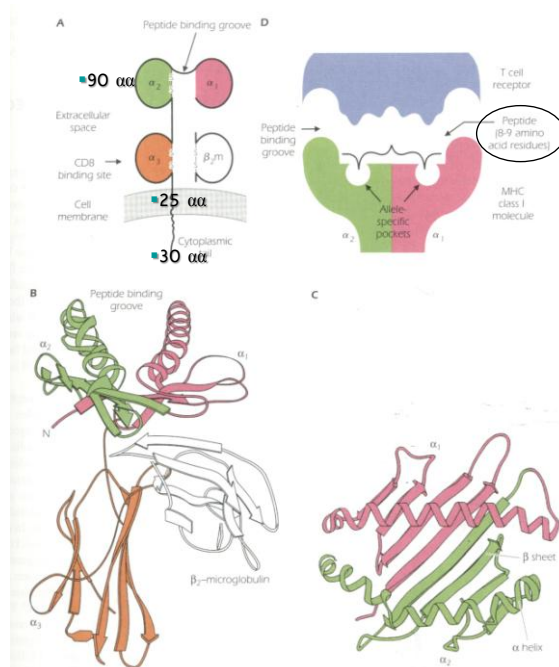


12/6/2011

- Η δομή των μορίων MHC τάξης I και τάξης II
- γλυκοπρωτεΐνες που εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων
- και μοιάζουν με τις ανοσοσφαιρίνες



- Η δομή των μορίων MHC τάξης I
- ελαφριά αλυσίδα β-μικροσφαιρίνης (12kDa)
- βαριά αλυσίδα α (45kDa)
 - εκφράζονται στην επιφάνεια σχεδόν όλων των κυττάρων
- Αντιγονοπαρουσίαση στα T_C - λεμφοκύτταρα

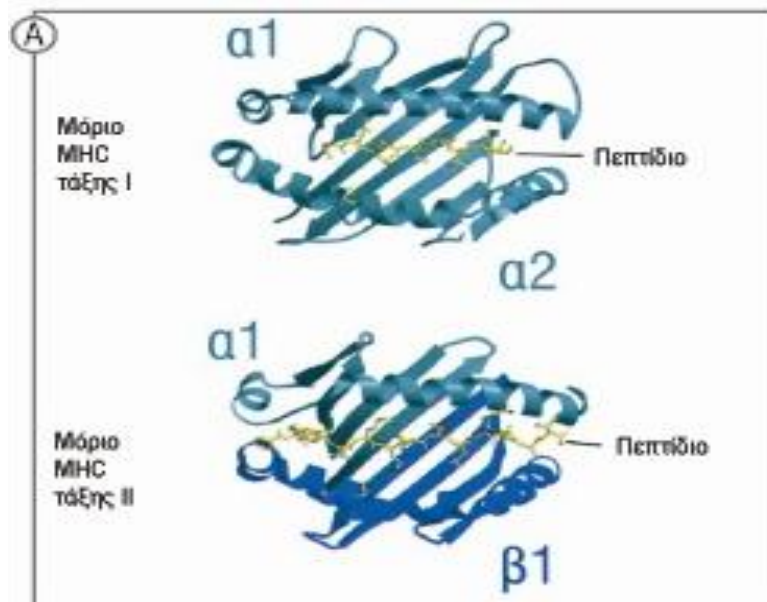
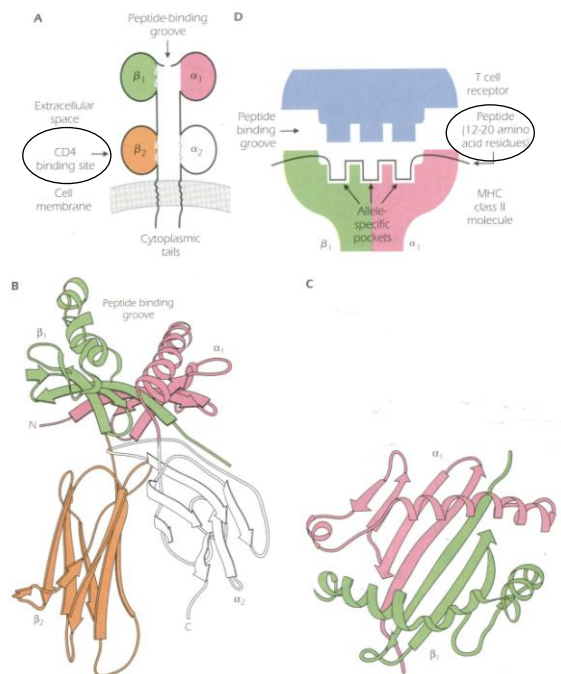


- Η δομή των μορίων ΜHC τάξης II

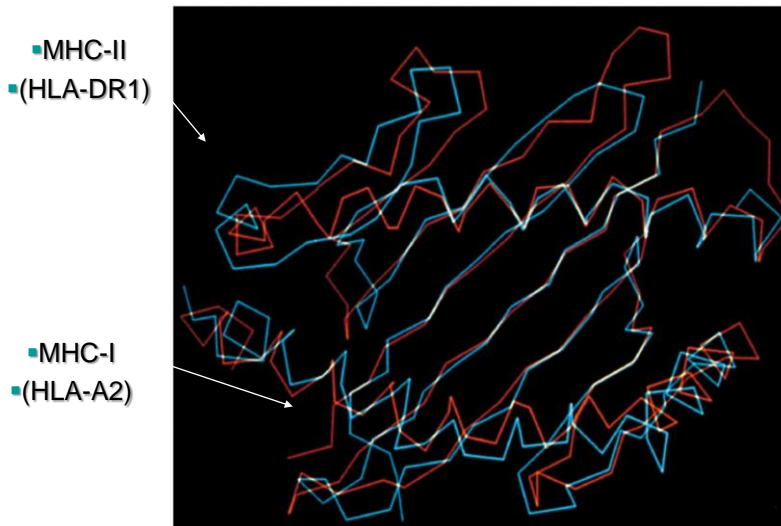
- αλυσίδα α (33kDa)
- αλυσίδα β (28kDa)

- Εκφράζονται μόνο στην επιφάνεια των APCs

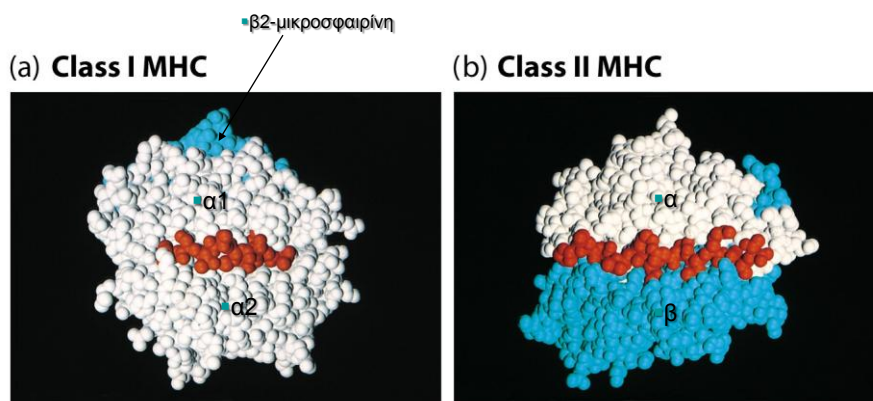
- Αντιγονοπαρουσίαση στα T_H-λεμφοκύτταρα



- Η αύλακα συνδεσης του αντιγονικού πεπτιδίου παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα στα μόρια MHC τάξης I και II



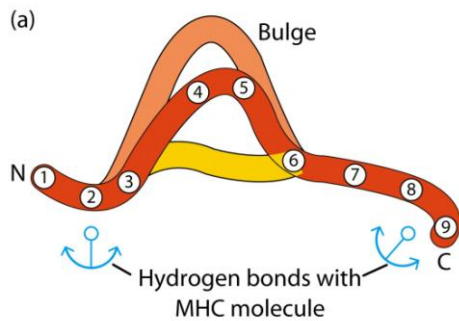
- Χωροταξικό μοντέλο μορίων MHC τάξης I και II με δεσμευμένα πεπτιδία από HIV και ιό της γρίπης, αντίστοιχα.



- Στα μόρια MHC τάξης I η αύλακα πρόσδεσης είναι κλειστή και στα δύο άκρα σε αντίθεση με τα μόρια MHC-II.

TABLE 7-2 Peptide binding by class I and class II MHC molecules

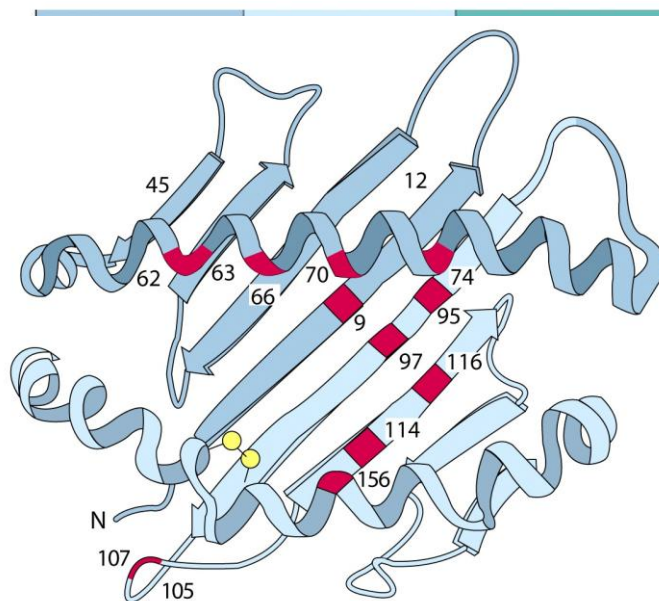
	Class I molecules	Class II molecules
Peptide-binding domain	$\alpha 1/\alpha 2$	$\alpha 1/\beta 1$
Nature of peptide-binding cleft	Closed at both ends	Open at both ends
General size of bound peptides	8–10 amino acids	13–18 amino acids
Peptide motifs involved in binding to MHC molecule	Anchor residues at both ends of peptide; generally hydrophobic carboxyl-terminal anchor	Anchor residues distributed along the length of the peptide
Nature of bound peptide	Extended structure in which both ends interact with MHC cleft but middle arches up away from MHC molecule	Extended structure that is held at a constant elevation above the floor of MHC cleft

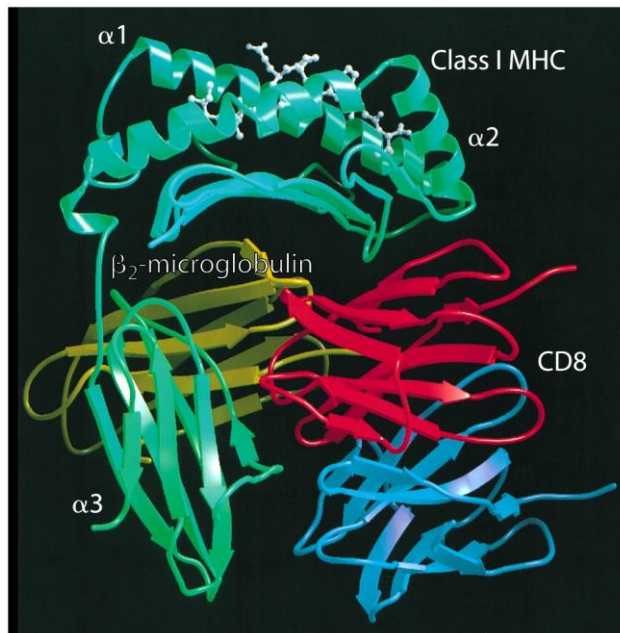
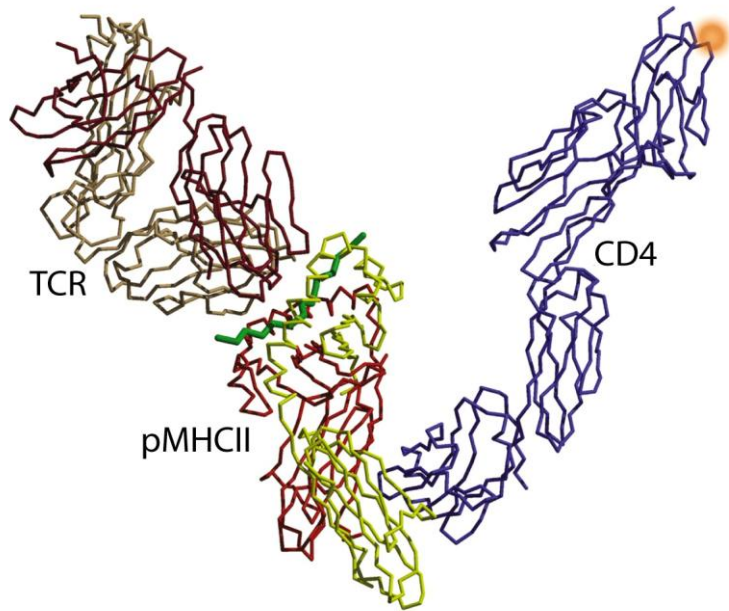


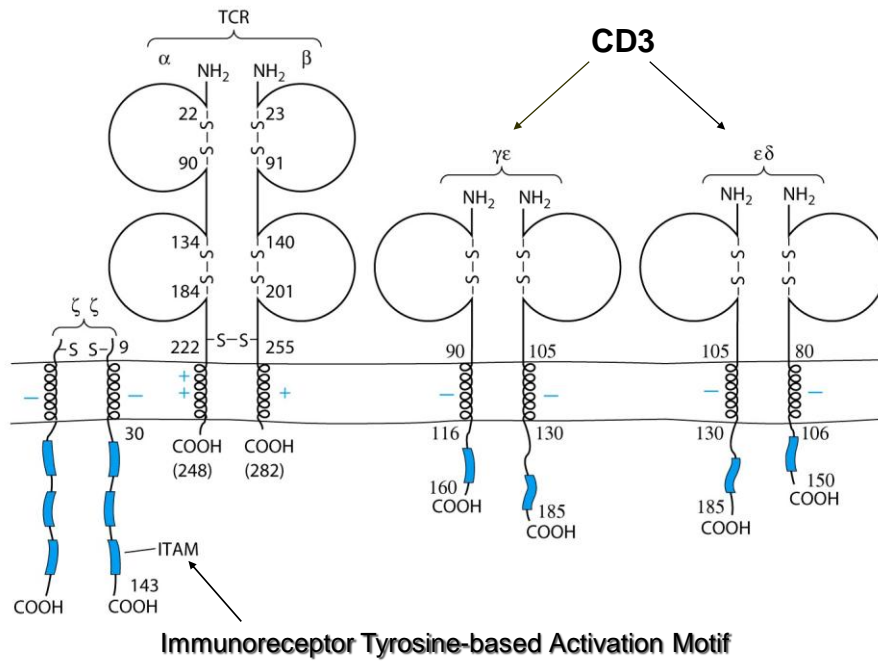
▪ Επαφή πεπτιδίου και MHC-I μέσω δεσμών υδρογόνου στα αμινοξέα-άνκρες 1-2 και 8-9 (λευκίνη, ισολευκίνη) → πρόβλεψη σύνδεσης των πεπτιδίων ενός σύνθετου αντιγόνου σε μόριο MHC.

12/6/2011

▪ Ο γενετικός πολυμορφισμός των MHC μορίων εντοπίζεται κυρίως στα αμινοξέα που βρίσκονται στην αύλακα δέσμευσης των αντιγονικών πεπτιδίων







- **ΑΝΤΙΓΟΝΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (APC's):**
Εξασφαλίζουν την ενεργοποίηση των T_H λεμφοκυττάρων.
Σημαντικά αφού τα T_H κύτταρα ρυθμίζουν χυμική και
κυτταρική ανοσοαπάντηση.
- Μακροφάγα, Β λεμφοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα

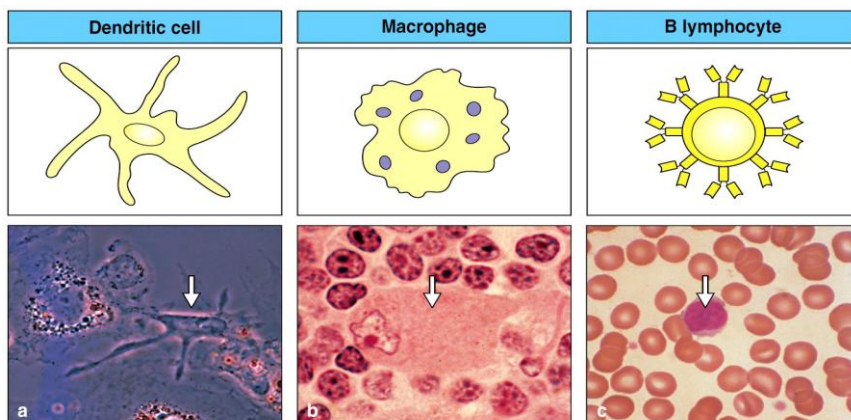
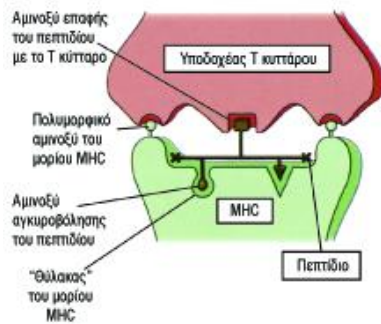
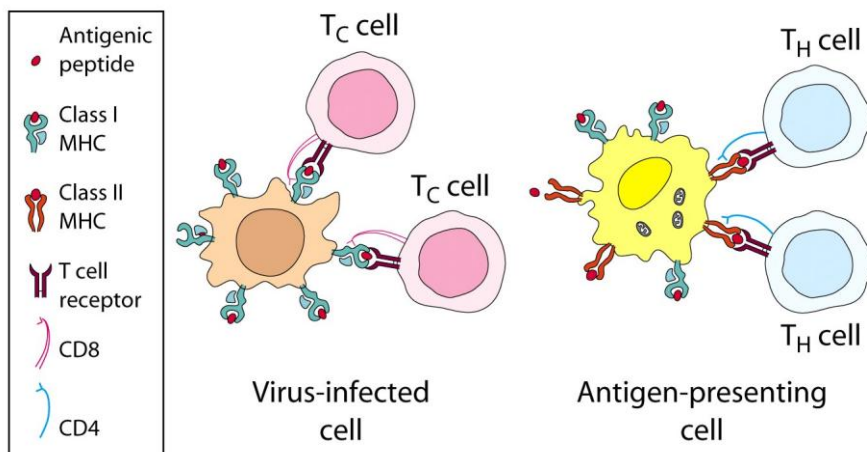


Figure 1-22 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

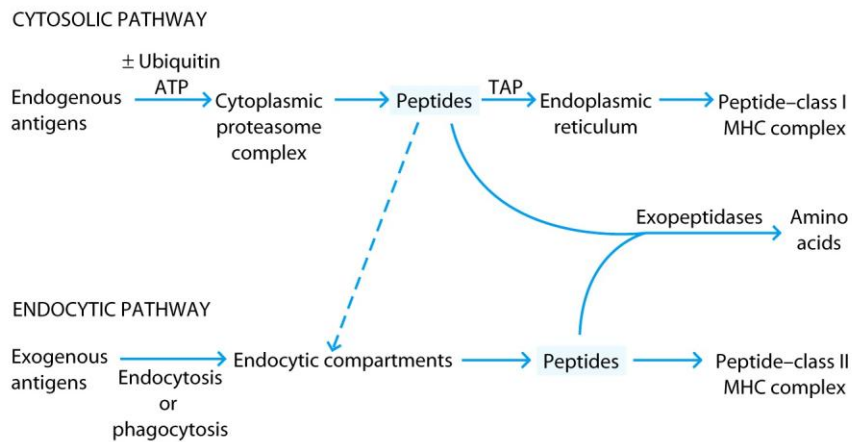
- Ενδοκυτταρώνουν το αντιγόνο και παρουσιάζουν κομμάτια στην επιφάνεια τους συζευγμένα με MHC II.



- Δίνουν και δεύτερο σήμα (π.χ. κυτταροκίνες)

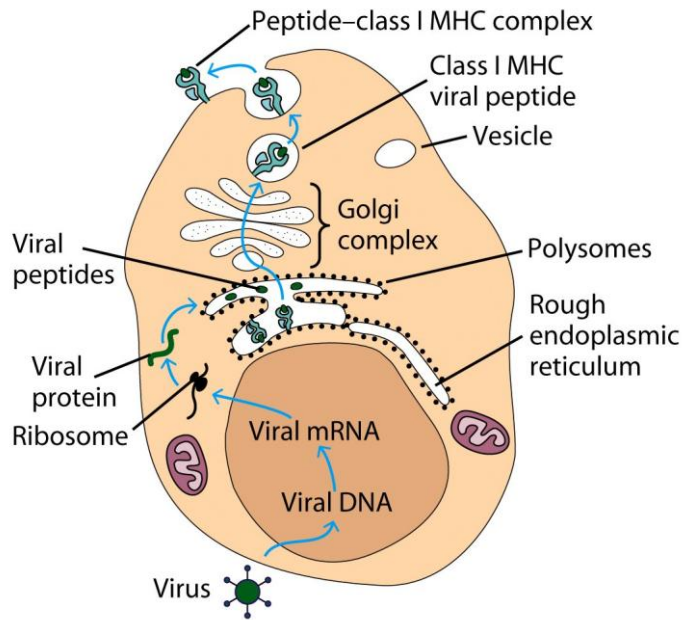


- Η επεξεργασία του αντιγόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα γίνεται μέσω δύο διαφορετικών οδών: (α) κυτταροπλασματικής και (β) ενδοκυτταρικής οδού

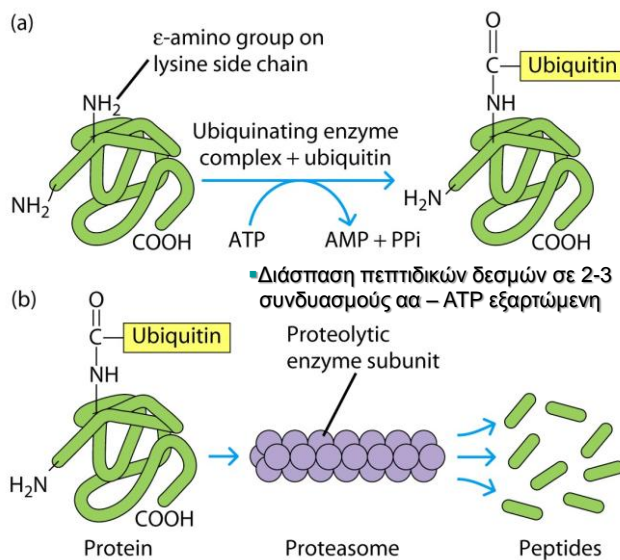


- **Ο τρόπος εισόδου ενός αντιγόνου** προσδιορίζει αν θα παρουσιαστεί μέσω του MHC τάξης I ή II.
- **Τα ενδογενή αντιγόνα** παράγονται μέσα στο κύτταρο
- Συμπλέκονται με το MHC τάξης I
- Ενεργοποιούν τα T_c (CD8) λεμφοκύτταρα.

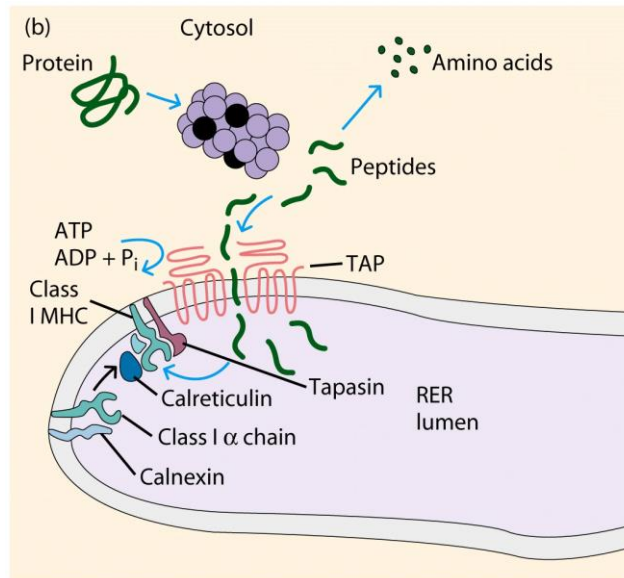
Ενδογενή αντιγόνα



▪ Η επεξεργασία των ενδοκυτταρικών αντιγόνων γίνεται με πρωτεόλυση συζευγμάτων πρωτεΐνης-ουβικιτίνης στο κυτταρόπλασμα μέσα στο κεντρικό δίαυλο του πρωτεασώματος.....

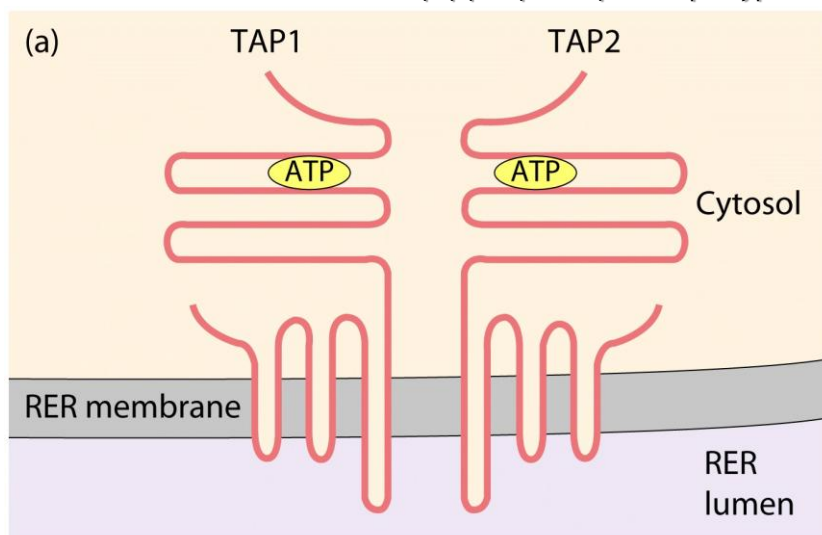


-μεταφέρονται στο ΑΕΔ με τους μεταφορείς TAP και στη συνέχεια συνδέονται με μόρια MHC I κατά τη σύνθεσή τους στο ΑΕΔ, τα οποία ελευθερώνονται και μεταφέρονται στην επιφάνεια του κυττάρου μέσω του Golgi.

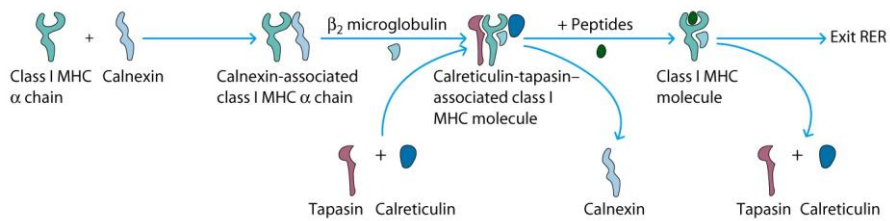


12/6/2011

- Η διαδικασία μεταφοράς απαιτεί υδρόλυση μορίων ATP, ενώ ο μεταφορέας αντιγόνου (TAP: transporter associated with antigen processing) παρουσιάζει μεγαλύτερη συνάφεια για πεπτιδία 8-10 αμινοξέα και είναι το ετεροδιμερές δύο πεπτιδίων που κωδικοποιούνται από πολυμορφικά γονίδια μέσα στην τάξη I



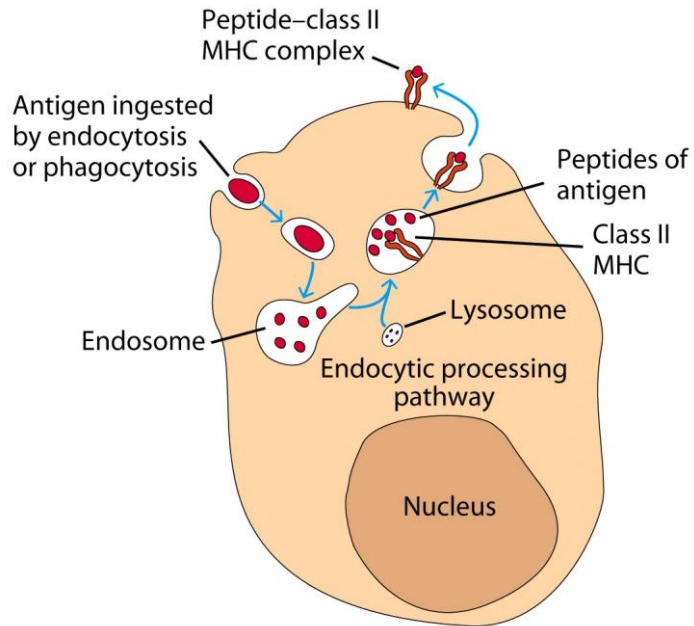
Μια σειρά μοριακών συνοδών ή τσαπερόνες συμμετέχουν στη διαμόρφωση των MHC μορίων και τη σύνδεση του αντιγονικού πεπτιδίου



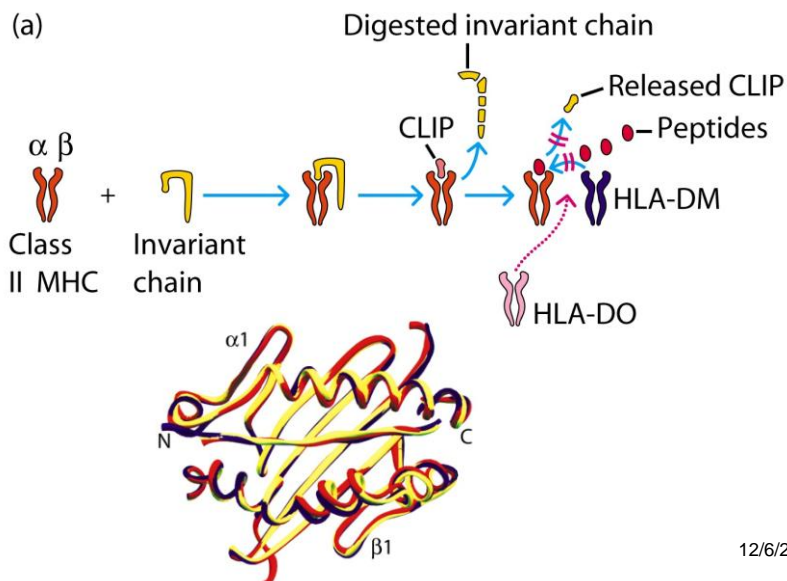
12/6/2011

- **Ο τρόπος εισόδου ενός αντιγόνου** προσδιορίζει αν θα παρουσιαστεί μέσω του MHC τάξης I ή II.
- **Τα εξωγενή αντιγόνα** παράγονται εκτός κυττάρου
- Εισάγονται με φαγοκυττάρωση
- συμπλέκονται με MHC τάξης II →
- Ενεργοποιούν τα T_H (CD4) λεμφοκύτταρα.

Εξωγενή αντιγόνα

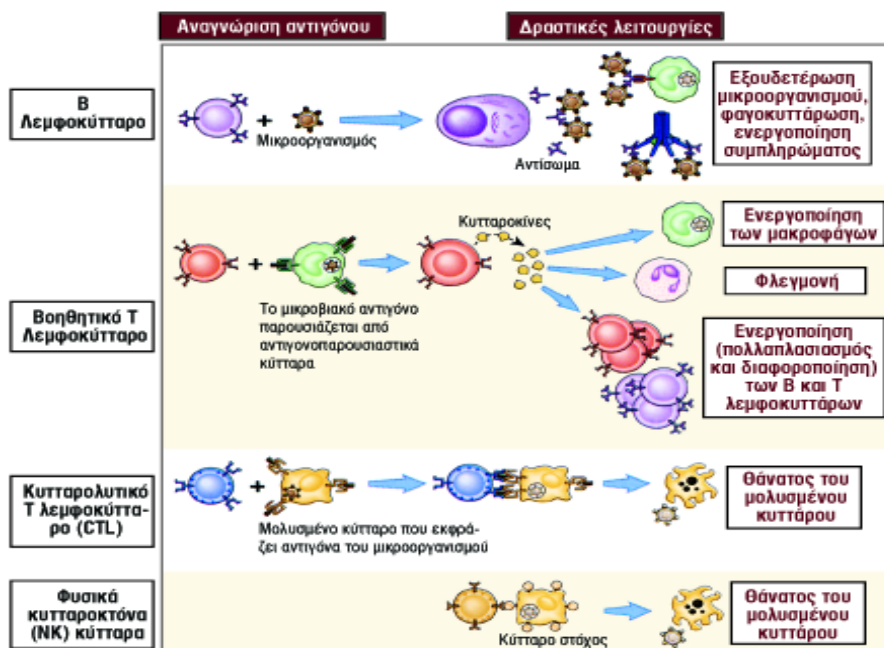


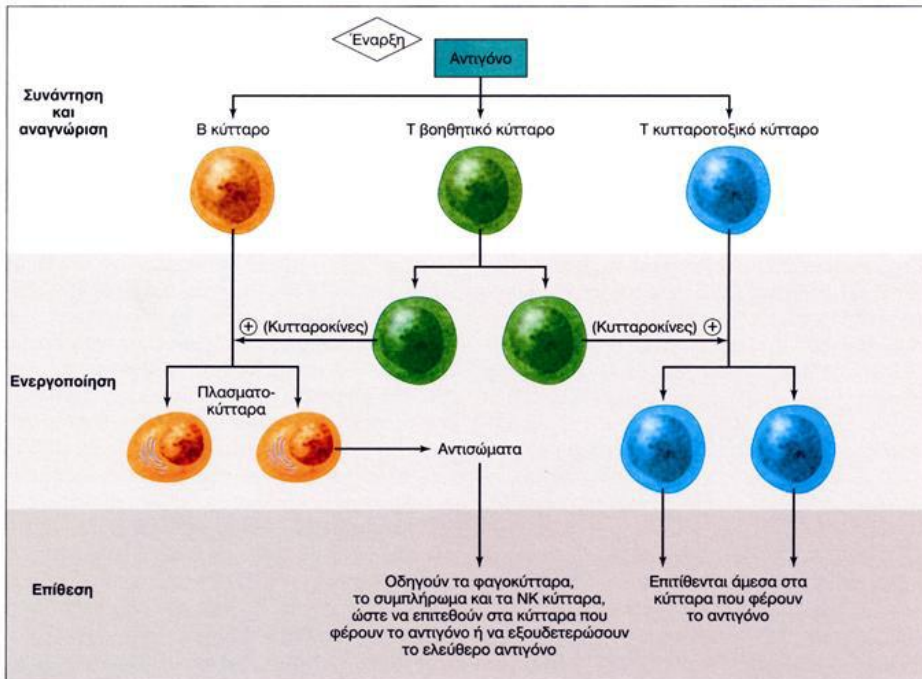
Η σύνδεση των αντιγονικών πεπτιδίων στα μόρια MHC κλάσης II απαιτεί τον εκποτισμό του CLIP και τη βοήθεια δύο μη-συμβατικών μορίων MHC κλάσης II, του HLA-DM και HLA-DO, τα οποία.....



12/6/2011

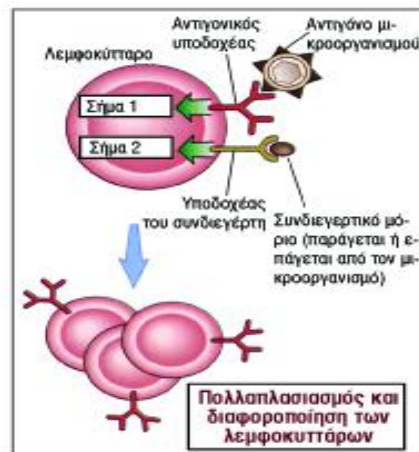
- Μετά την αναγνώριση αντιγόνου-MHC I, και ενεργοποίηση από κυτταροκίνες, το T_C κύτταρο πολλαπλασιάζεται & διαφοροποιείται σε CTL
- Δεν εκκρίνει πολλές κυτταροκίνες
- Ελέγχουν και καταστρέφουν κύτταρα που περιέχουν αντιγόνο (μολυσμένα, καρκινικά, άλλο- & ξενομοσχεύματα)
- Μετά την αναγνώριση αντιγόνου-MHC II, το T_H κύτταρο εκκρίνει κυτταροκίνες →
- Ενεργοποίηση B-, T_C-κυττάρων, μακροφάγων και άλλων κύτταρων του ΑΣ
- Διάφορες κυτταροκίνες → διαφορετική ανοσοαπάντηση

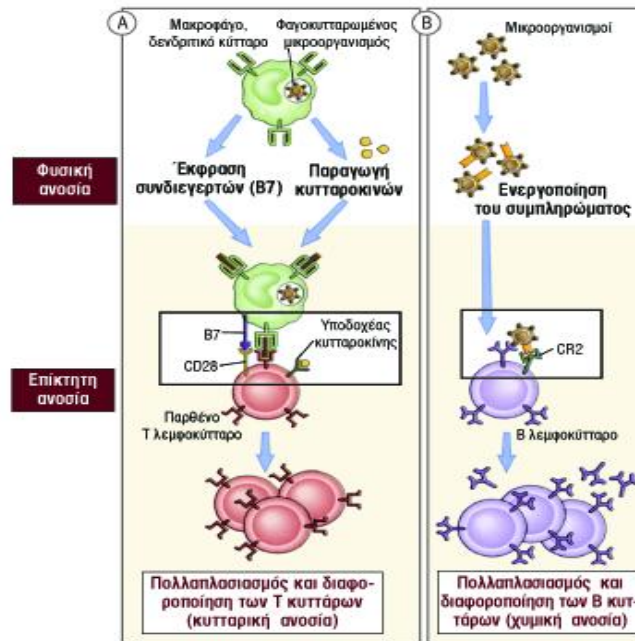




ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΥΣΙΚΗΣ – ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

- Φυσική ανοσία ενεργοποιεί επίκτητη
- α) παρουσίαση αντιγόνου
- β) δεύτερο σήμα: συνδιεγέρτης, κυτταροκίνες
- Ρόλος δεύτερου σήματος
- Φυσική ανοσία καθορίζει φύση επίκτητων ανοσοαπάντησεων





Ενεργοποίηση κυτταρικής ανοσοαπόκρισης

- [Cell Mediated Immune Response.flv](http://www.cell-mediated-immune-response.com)
- <http://www.youtube.com/watch?v=1tB0mG0QMbA>

Ενεργοποίηση χυμικής ανοσοαπόκρισης

[Macrophages, b-cells, pathogens, Antibody Immune Response.flv](#)

<http://www.youtube.com/watch?v=iDYL4x1Q6uU>

111