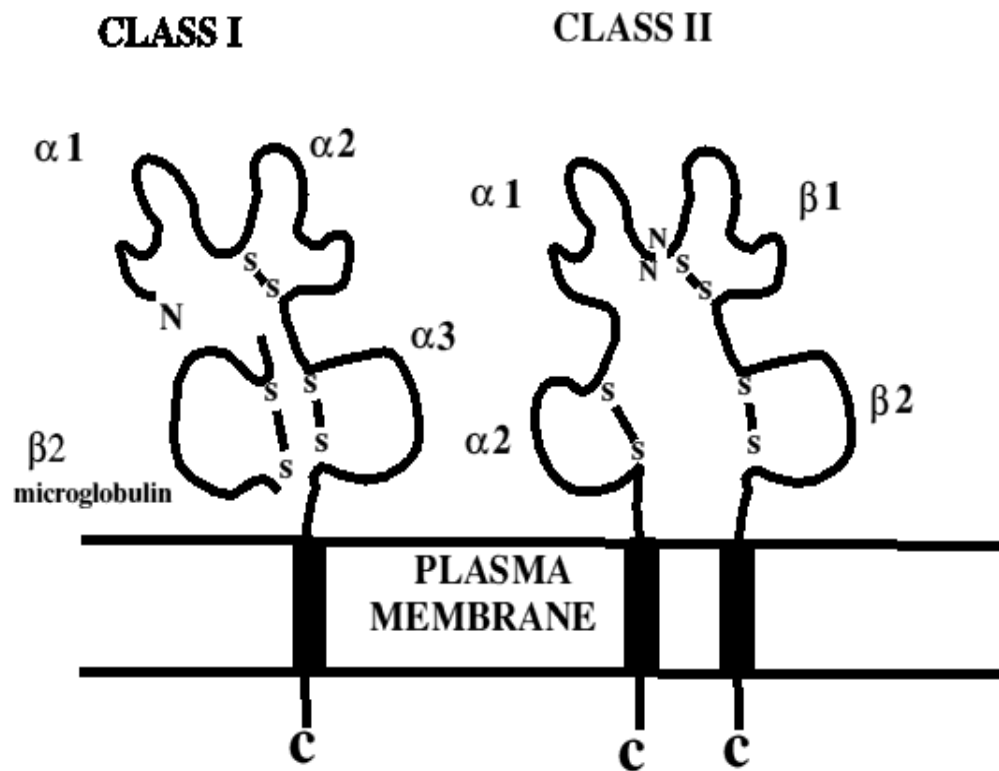


Adaptív immunválasz

Idegen és saját anyag elkülönítése:

MHC: fő hisztokompatibilitási komplex:

A 6. kromoszóma rövid karján elhelyezkedő fő hisztokompatibilitási gének komplex (MHC) géntermékei polimorf membrán fehérjék.



MHC-I

Az MHC-I osztályba tartozó emberi HLA-A, -B, -C gének által kódolt két polimorf alfa láncból és a hozzá kapcsoló beta 2 mikroglobulinból álló fehérjék - bár eltérő mértékben - minden magvas sejt felszínén megjelennek.

Feladata a sejten belüli fehérjelebontás során képződő peptidek megkötése. Idegen és saját is.

A T limfociták képesek az MHC-vel együtt megjelenő idegen fehérje felismerésére.

Egy adott MHC 1 peptidkötő hellyel rendelkezik, többféle peptidet köthet, de egyszerre csak egyet.

MHC-I minden sejten, tehát elvileg minden sejt képes antigénbemutatásra.

Az endogén peptidek expresszálása után a CD8⁺ citotoxikus T sejtekkel reagálnak.

MHC-II

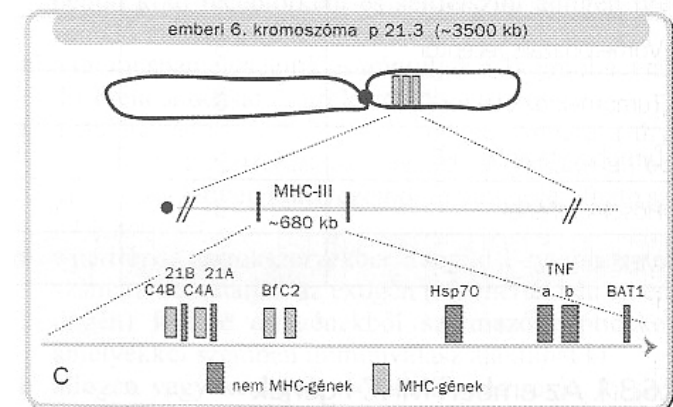
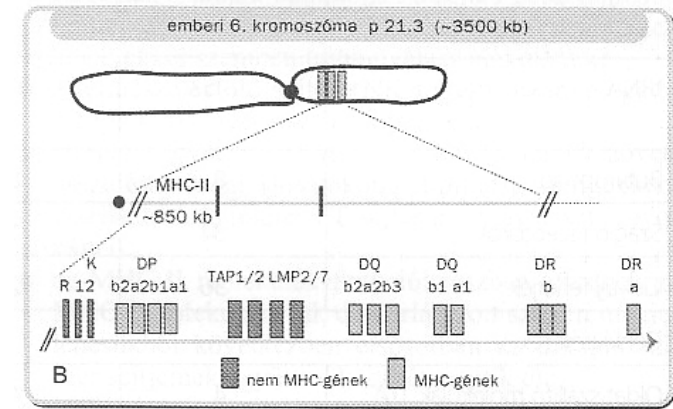
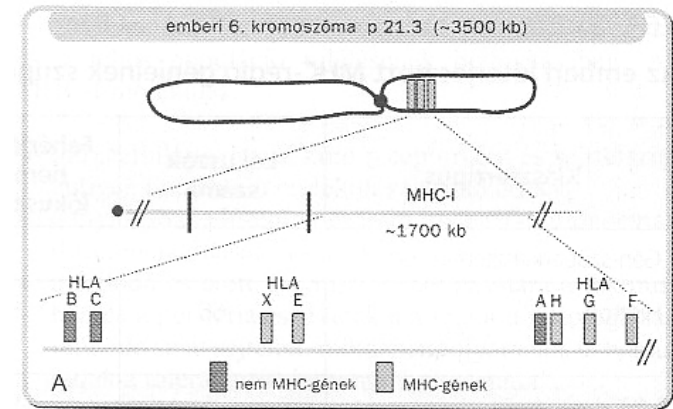
Az MHC II osztályba tartozó HLA-DR, -DP, -DQ fehérjék két polimorf láncból állnak és az antigén prezentáló sejtek felszínén, B sejteken, monocitákon/makrofágokon, dendritikus sejteken vannak jelen.

A külső térből származó peptideket expresszálják, és a CD4⁺ segítő (helper) T limfocitákkal reagálnak.

MHC-III

MHC III osztályba tartozó gének
komplement (C4A, C4B, B faktor, C2)
fehérjéket, 21 beta hidroxiláz enzimet, és
citokineket (TNF alfa, TNF beta)
kódolnak.

A klasszikus MHC-gének elhelyezkedése a
humán genomban



Humorális immunválasz

B sejtek aktiválódásával kialakuló immunválasz.

B-sejt receptor: B limfociták felszínén megjelenő antigént felismerő receptor sokféle különböző kémiai természetű (fehérje, szénhidrát, lipid, nukleinsav, stb.) oldott vagy részecske állapotú antigénekkal képes közvetlen kapcsolatba lépni.

B-sejt receptor (BSR) komplex részei:

immunoglobulin (Ig) molekula

hozzá nem kovalens kötéssel csatlakozó, a jelátvitelt biztosító polipeptid lánc dimer ($\text{Ig}\alpha\text{-Ig}\beta$).

Az $\text{Ig}\alpha\text{-Ig}\beta$ dimer nagy része a citoplazmában, feladata a sejtmag felé történő jel továbbítás

Immunoglobulinok:

Jellegzetes doménstruktúrájú molekula család.

Antigént és effektort két különböző rész ismeri fel.

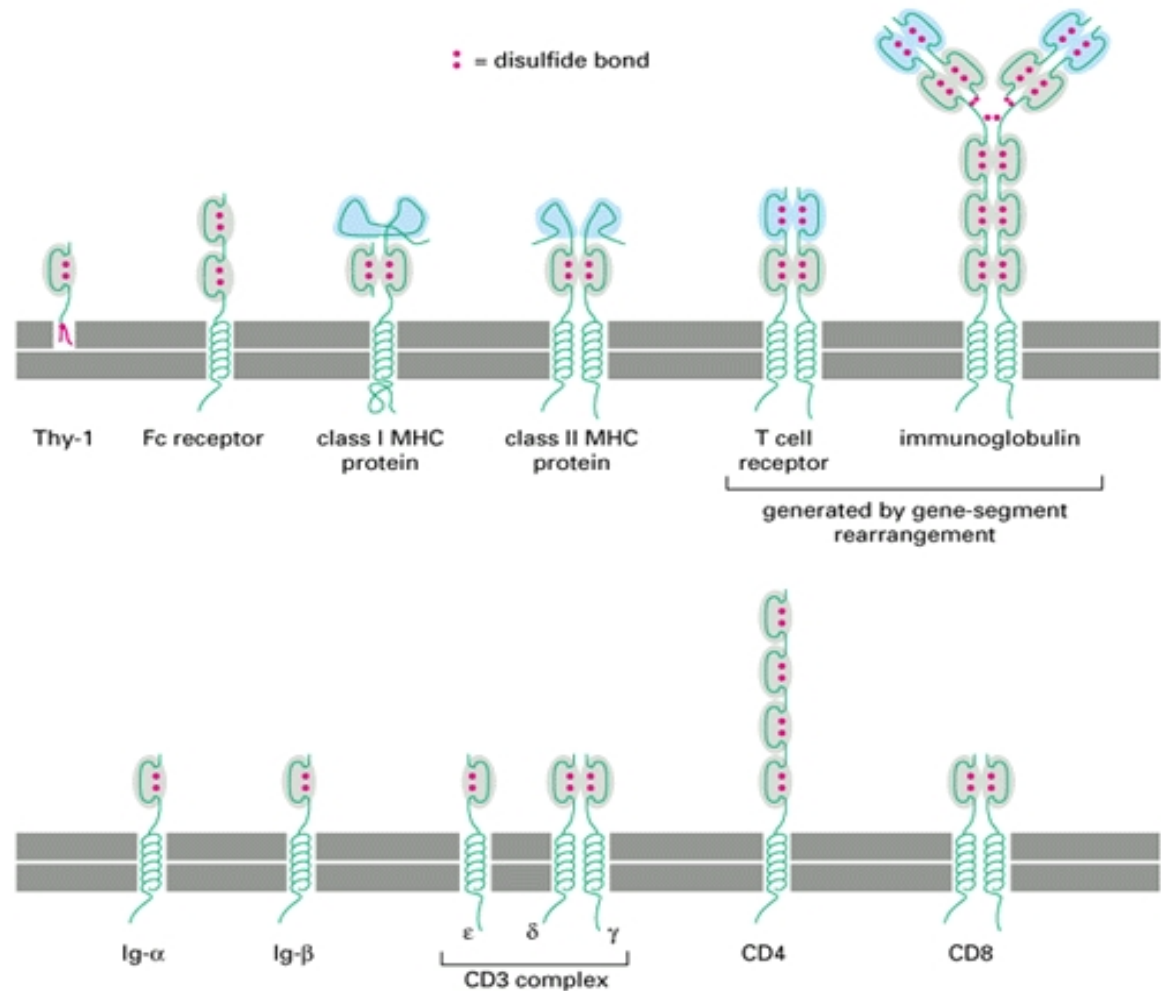
Nem csak az

immunrendszerben.

Fehérvérsejtek felszínén

levő 150 fehérje kb

40%-a ide tartozik.



Ellenanyag - antitest: Immunglobulinok szolubilis formája.

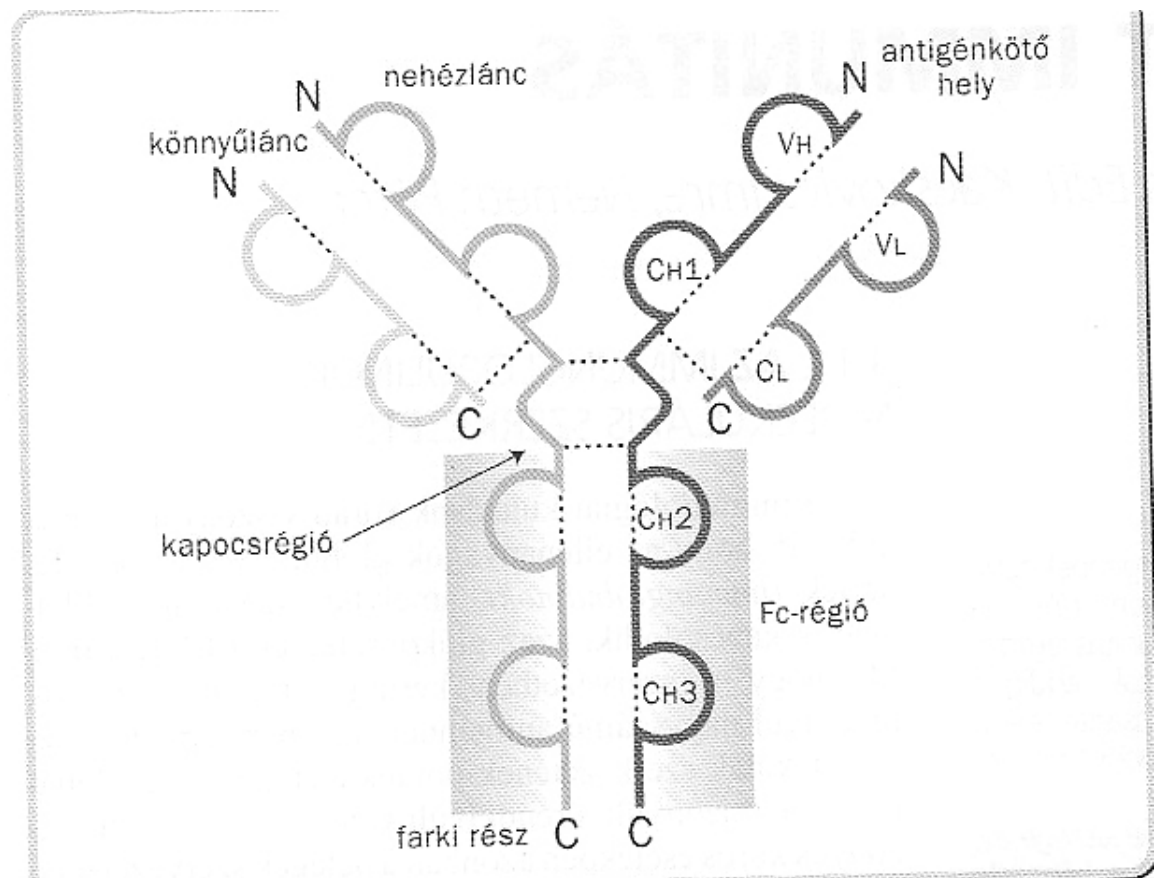
Plazmasejtté differenciálódott B limfociták termelik.

Feladata: fagocitózis, komplement rendszer aktiválása.

Két nehéz és két könnyű lánc alkotja, melyeket diszulfid hidak tartanak össze.

Az antigén felismerő hely kialakításában a könnyű és a nehéz lánc is részt vesz.

immunglobulin sematikus szerkezete



Izotípus:

H és L láncok konstans szekvenciáival jellemezhető.

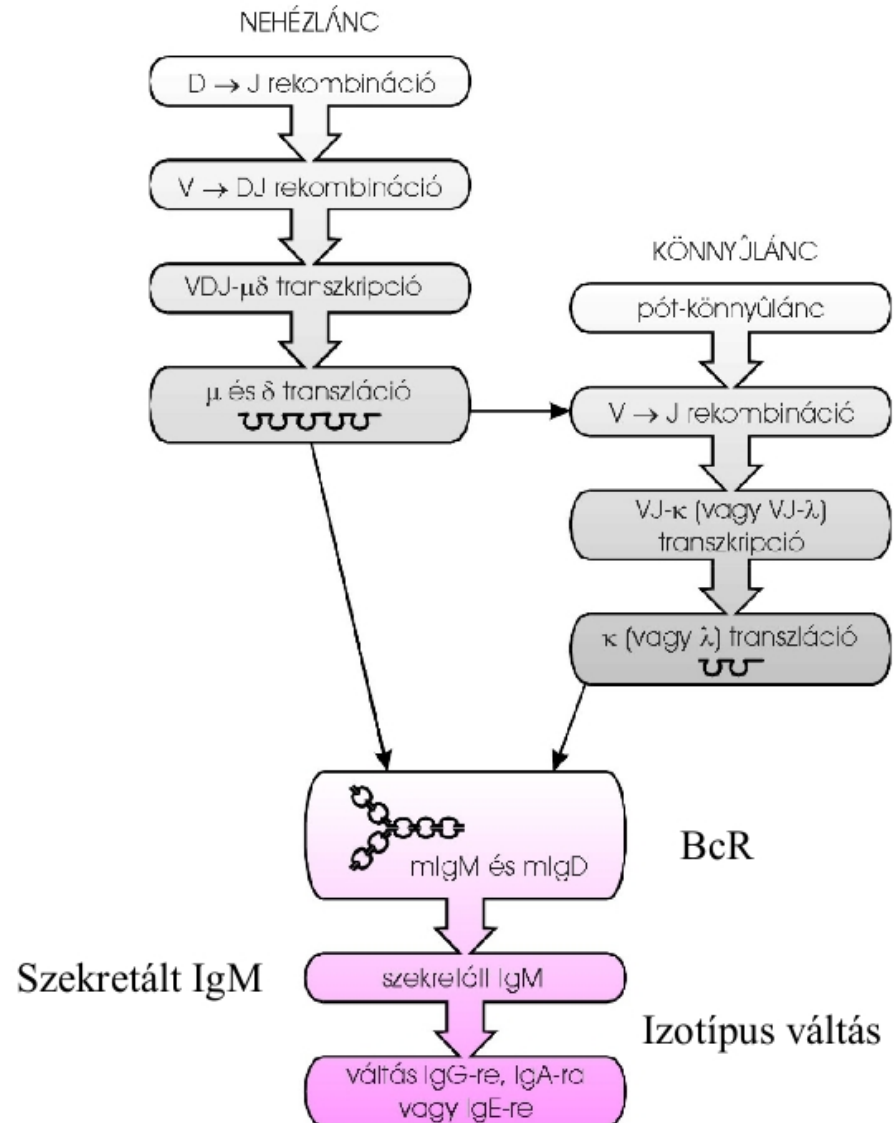
Effektor kötő képesség meghatározása

Ez alapján immunglobulin osztályok IgG, IgE, stb

Allotípus:

Izotípuson belüli allérvariációk.

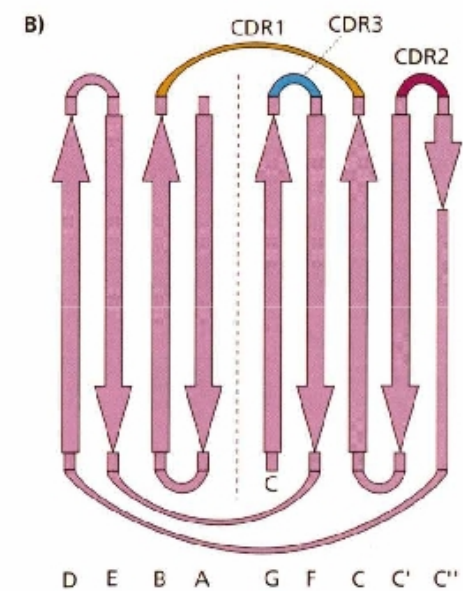
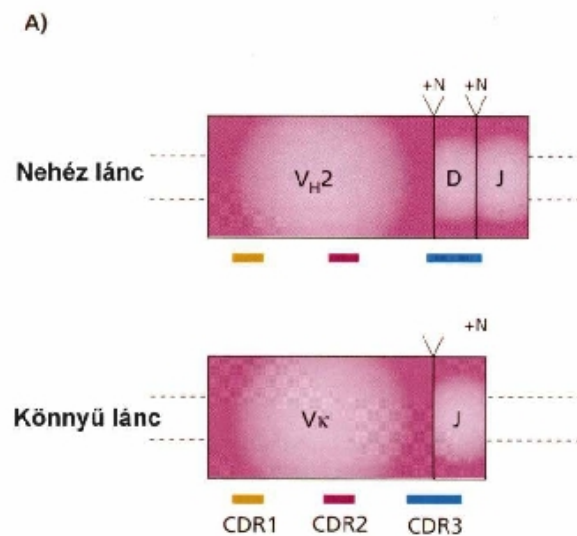
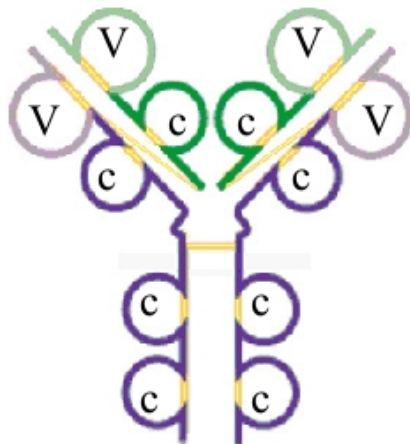
Nem befolyásolja se az antigén se az effektor kötő képességet.



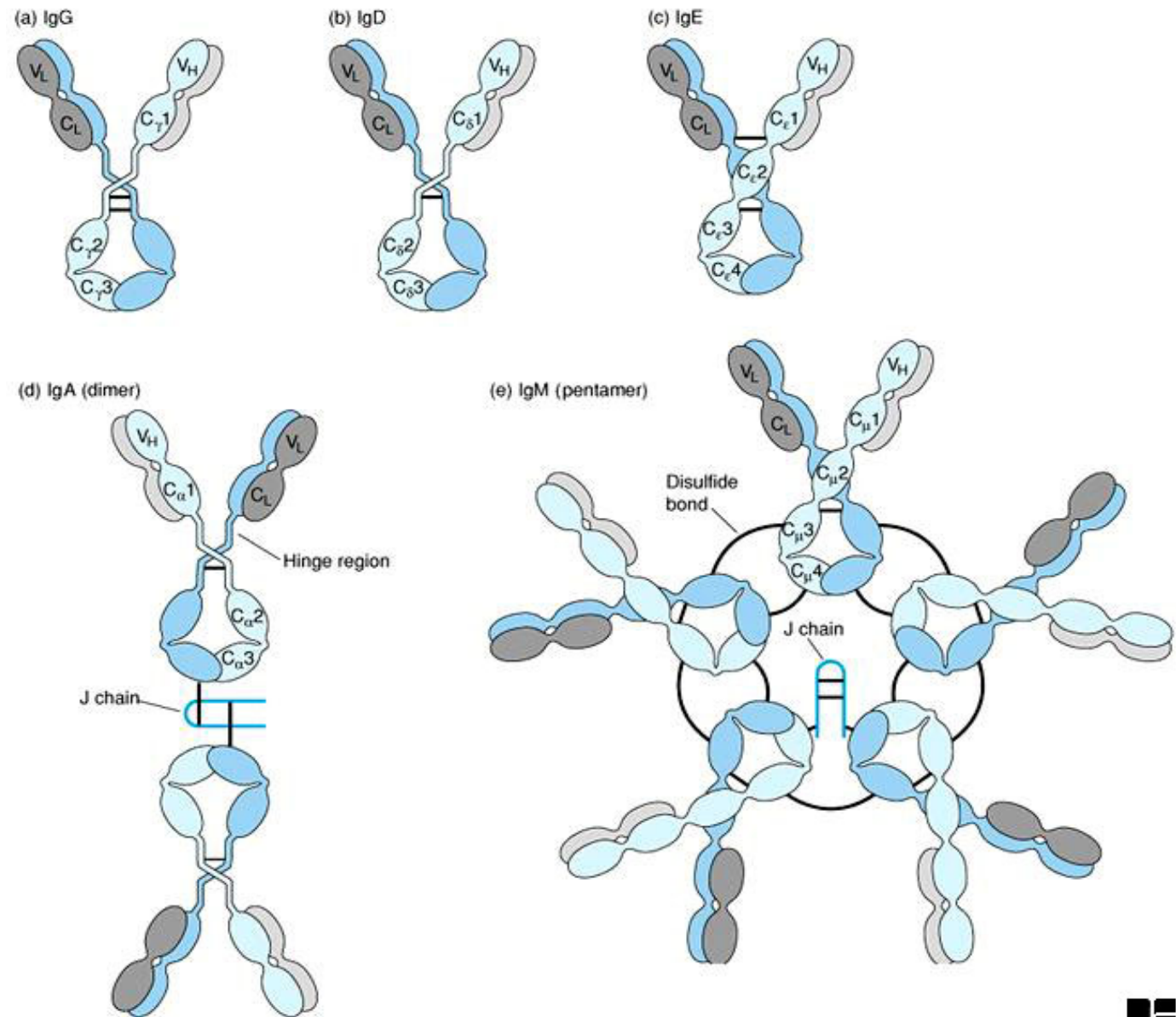
Idiotípus:

Hipervariabilis régió, antigénkötő hely szerkezetével függ össze.

Immunglobulin osztályok:



Immunglobulin alosztályok:



IgG:

Ellenanyagok 75%-a.

Másodlagos immunválasz kialakítása: képes kötődni bakteriumokhoz, vírusokhoz gombákhoz.

Hatásai: patogének bevonása antitesttel: immobilizálás, agglutimizálás

komplement aktiváció (Klasszikus út)

opszonizáció

toxinok neutralizációja

antitest-függő citotoxicitás kialakítása

Placentán átjut.

4 alosztály, egyes alosztályok jelenléte utal a fertőzés jellegére: Ig2

bakteriális, IG1 vírus-fertőzés.

IgM:

Pentamer, térszerkezete miatt 5 epitoppal léphet kapcsolatba.

A és B vércsoport antigének elleni primer antitest.

Vörösvértestek kicsapódásáért felelős.

Monomer, membránhoz kötött formája a B-sejtek antigénkötő receptorkomplexének része

Újszülöttekben legelőször ezek termelése indul meg.

Elsődleges immunválaszban is először ezek.

IgD:

Madarak kivételével összes gerincesben.

Monomer

Érett B sejtek felszínén. Aktiválásukért felelős.

Általában IgM-mel együtt termelődik.

Szekretált formában eddig csak myelomás betegek szérumából tudták nagyobb mennyiségben kimutatni

IgA:

Vérben 4 polipeptidláncos monomer formában

Szekrétumban általában dimer.

Szekrétumok: nyál, könny, epe, kolosztum, bélnedv legfontosabb komponense

A H és L láncokon kívül egy J láncot és egy szekretoros komponenst is tartalmaz

Testfelszíneken behatoló mikrobák elleni védelem.

Komplement rendszert aktiváló és opszonizációs képessége gyenge.

Plazma sejtek termelik, epithel sejtek receptora köti meg, mucosába transportálja ahol kiválasztódik a szekrétumba.

Vérben Fc receptorokhoz kötődve gyulladásos reakció beindítása.

IgE:

Csak emlősökben.

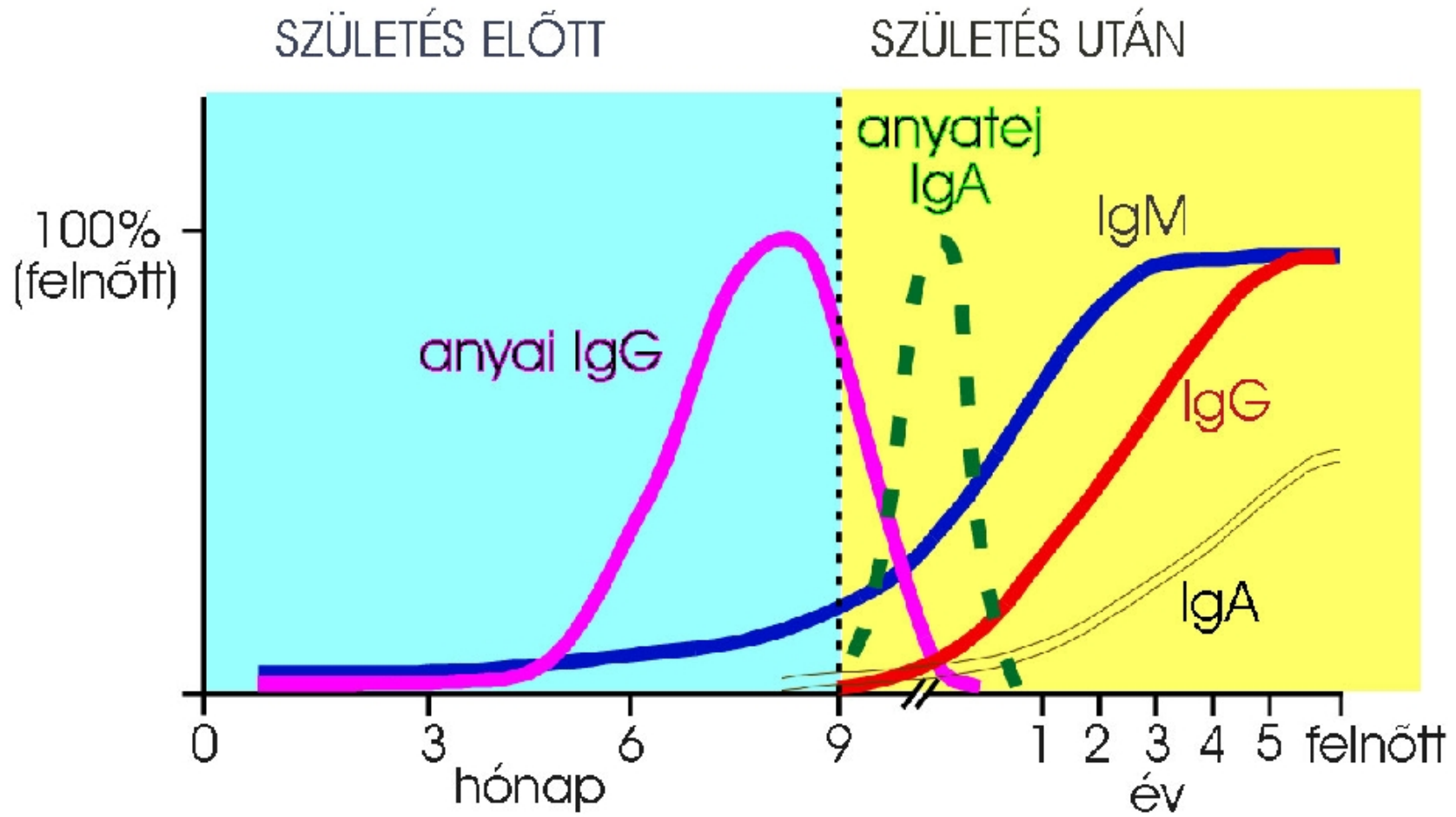
Vérben kis koncentrációban.

Paraziták elleni védekezésben fontos szerep.

IgE kötő receptorokhoz nagy affinitással kötődik: főleg hízósejtekhez bazofil granulocitákhoz. Kisebb mértékben eozinofil granulociták, makrofágok és vérlemezkék Fc receptoraihoz.

Allergiás folyamatok kiváltásának kulcs szereplői.

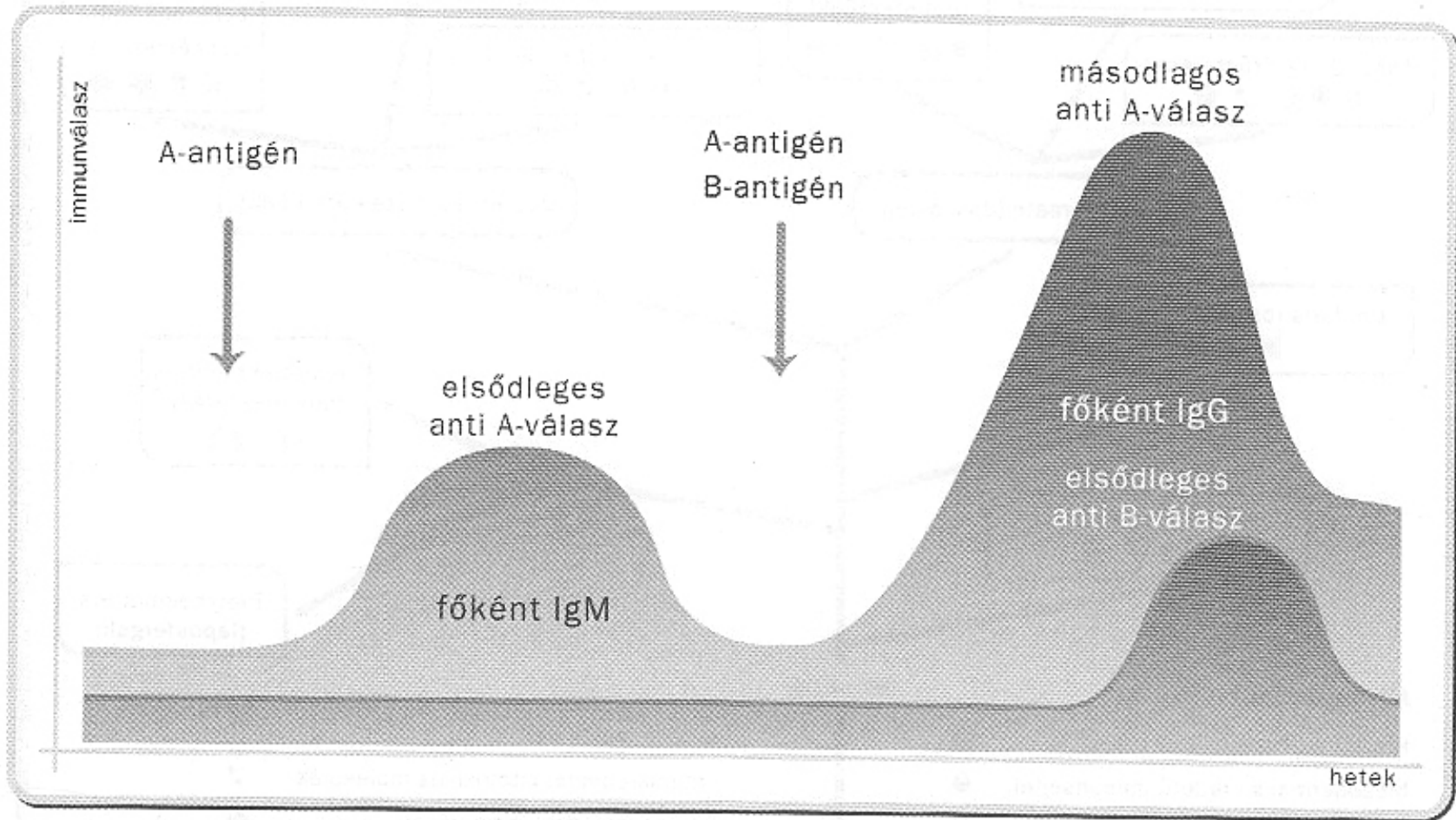
Ig osztályok megjelenése az egyedfejlődés során



Primer immunválasz: hosszabb idő alatt alakul ki, kis intenzitású, IgM

Secunder immunválasz: gyorsabb és erőteljesebb, IgG, IgA, IgE

A válasz antigénspecifikus.



B sejtek:

Érett B-sejtek a keringésbe jutnak,

Betelepítik a perifériás nyirokszerveket: a lépet és a nyirokcsomókat.

Fejlődés egész élet során folyik: antigénnel nem találkozó sejtek elpusztulnak, helyükbe újak lépnek.

B sejtek aktiválódása:

Antigénnel való találkozása a perifériás nyirokszervekben ,

A sejtaktiválódás folyamata a nyirokcsomók csíracentrumaiban,

Aktiválódás lépései:

Antigén felismerés

klonális szaporodás,

centroblaszt kialakulása

intenzív osztódás mutációkkal

nagy affinitású receptorral rendelkező B sejtek kisselektálása

ellenanyag termelő plazmasejtté alakulás.

memóriasejtek kialakulása

Aktiválódáshoz szükséges egyéb faktorok:

1. T-sejtek segítsége,

Antigén prezentálás T sejteknek: dendritikus sejtek, B sejtek végzik.

B sejtek a BSR által felismert antigént felveszik, majd lebontják, és MHC-II-vel együtt bemutatják a T-sejtek számára.

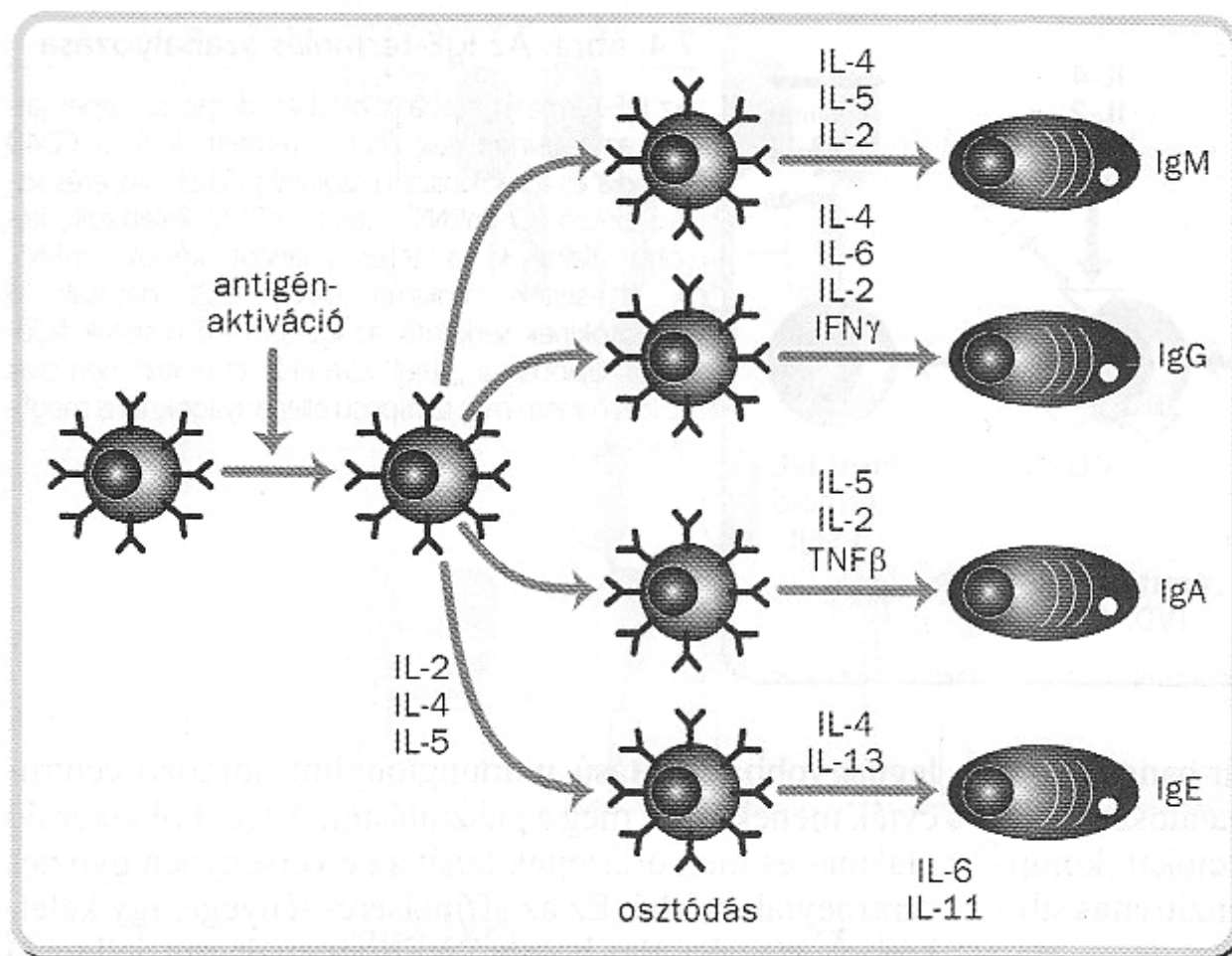
T-sejtek aktiválódnak és limfokineket termelnek amik a B-sejtek szaporodásához, továbbfejlődéséhez szükséges anyagok.

2. Follikuláris dendritikus sejtek segítsége:

Nagy affinitású receptorral rendelkező B sejtek szelekcióját segíti elő ha az aktivált B-sejtek follikuláris dendritikus sejtek által megkötött antigénnel kerülnek kapcsolatba, ez elősegíti további fejlődésüket és a nagy affinitású receptorral rendelkező B-sejtek szelekcióját.

Nagy affinitású ellenanyagok termelése: hatékony immunválasz

A B-lymphocyták differenciálódásának citokinszabályozása



Plazmasejtek:

Az antigén-specifikus T- és B-sejtek között szoros együttműködés alakul ki, melynek eredményeképpen a B-sejt ellenanyagtermelő plazmasejtté differenciálódik.

Egy klón azonos specifitású antigén-felismerő receptorral rendelkezik, és ugyanilyen specifitású ellenanyagot termel.

Ez a folyamat biztosítja a B-sejtes immunválasz fajlagosságát

Memóriasejtek:

A sejtaktiválódás eredményeként nemcsak plazmasejtek, hanem „emlékező”, un. memória-sejtek is keletkeznek.

Ezek készenlétben várják az antigén újabb megjelenését,

A memória sejtek egy része hosszú életű plazmasejt, amelyek visszavándorolnak a csontvelőbe.

A kis mennyiségben folyamatosan jelenlévő ellenanyagok biztosítják a védelmet azokkal a kórokozókkal szemben, amelyekkel a szervezet már egyszer találkozott.

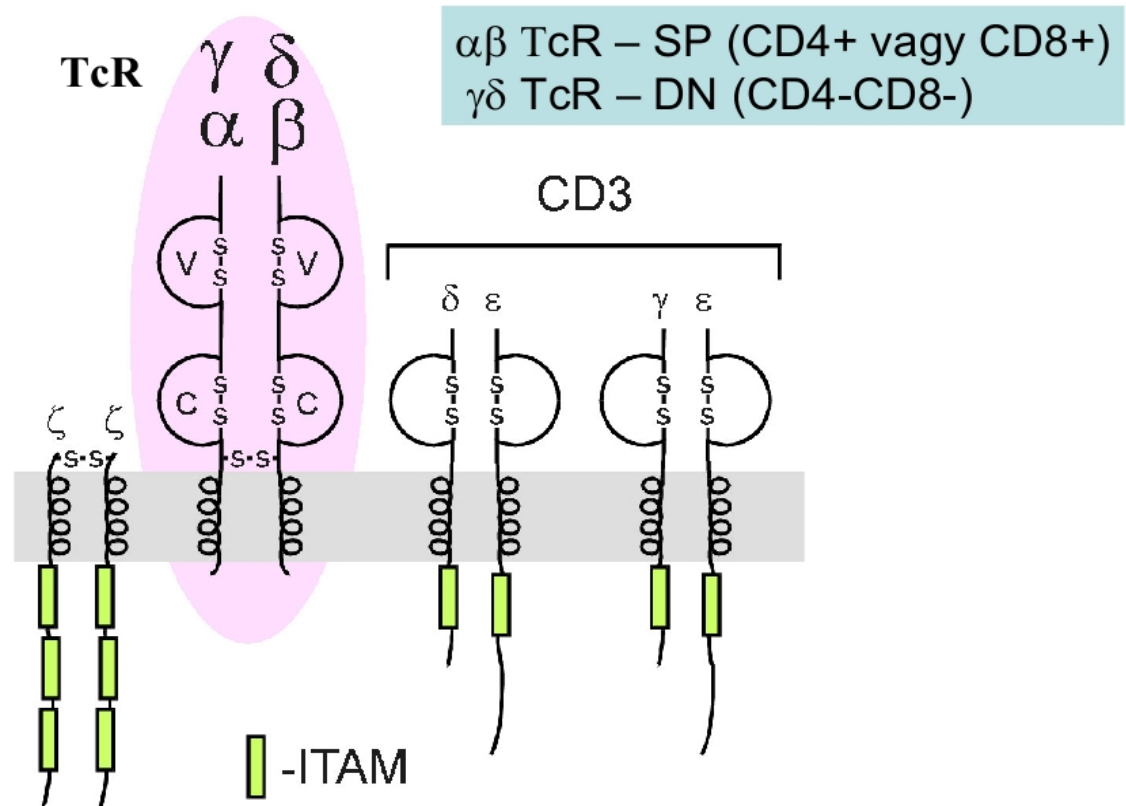
Sejtes immunitás

T sejtek aktiválásával kialakított immunválasz:

T-limfociták a fehérje természetű antigének felismerésére szakosodtak.

Antigént felismerő
receptoraik T sejt
receptor:
a B-limfocitákéhoz
hasonlóan sokfélék.
Ig szuperfamilia

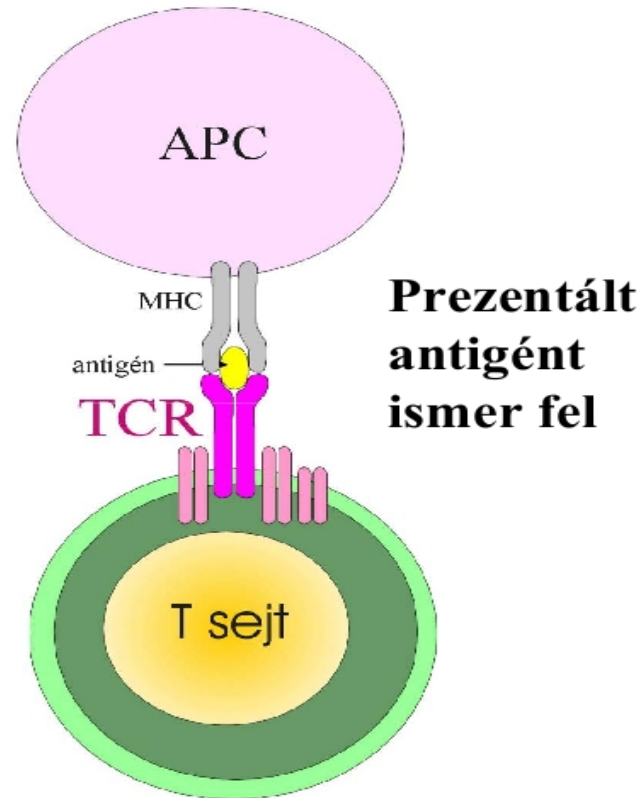
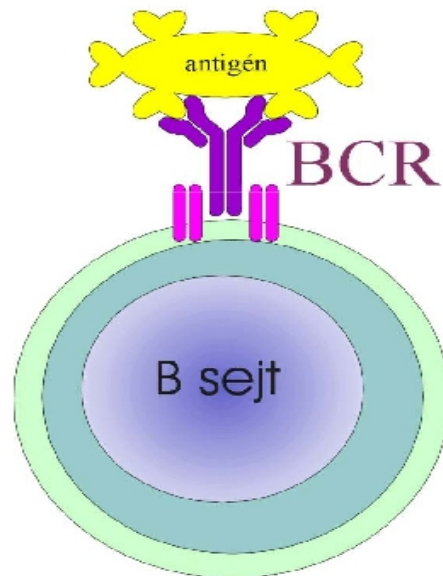
T sejt receptor (TcR) komplex



T sejt receptor közvetlenül nem képesek kapcsolatba lépni a fehérje típusú antigénekkal, a felismerés csak antigénbemutató (prezentáló) sejtek (APS) közreműködésével jöhet létre.

BcR és TcR antigén felismerése

Natív antigént ismer fel



Antigén prezentáló sejtek szerepe:

Antigén előkészítése, hogy a T sejt felismerje:

- 1) az antigén felvétele,
- 2) az antigén sejten belüli átalakítása és lebontása enzimatikusan
- 3) a képződött kisebb – nagyobb fehérje szakaszok (peptidek) sejtfelszínre szállítása peptid receptorok (PR) közvetítésével.
- 4) T sejtek az antigéneket felismerik
- 5) Megfelelő T sejtek felszaporodnak

Antigén prezentálás folyamata:

A sejtben szintetizálódó (belső) vagy a környezetből felvett (külső) fehérjék részlegesen lebomlanak,

A képződő peptidek az antigénprezentáló sejtben szintetizálódó speciális peptid receptorokhoz (MHC) kapcsolódnak,

A receptor-peptid komplexek megjelennek a sejtmembránban.

Az MHC az egyedre jellemző, genetikailag meghatározott szerkezetű szállítófehérjék, amelyek csak a sejtben belül megkötött peptidek segítségével juthatnak ki a sejtfelszínre.

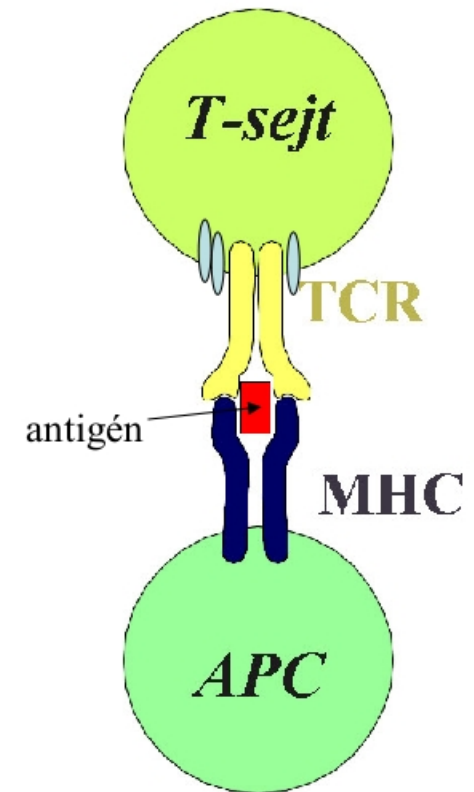
Az MHC-ba ágyazott peptidek a sejtfelszínen változatos mintázatokat alakíthatnak ki, ami az adott sejt belső és külső környezetét jelzi.

A MHC-k sokféle peptid megkötésére képesek, azonban nem tudnak

különbséget tenni a saját vagy testidegen peptidek között.

Egészséges szöveti környezetben az antitest prezentáló sejtek a saját fehérjék lebontási termékeit jelenítik meg a sejtfelszínen, amit a T-limfociták elfogadnak sajátuk (immunológiai tolerancia).

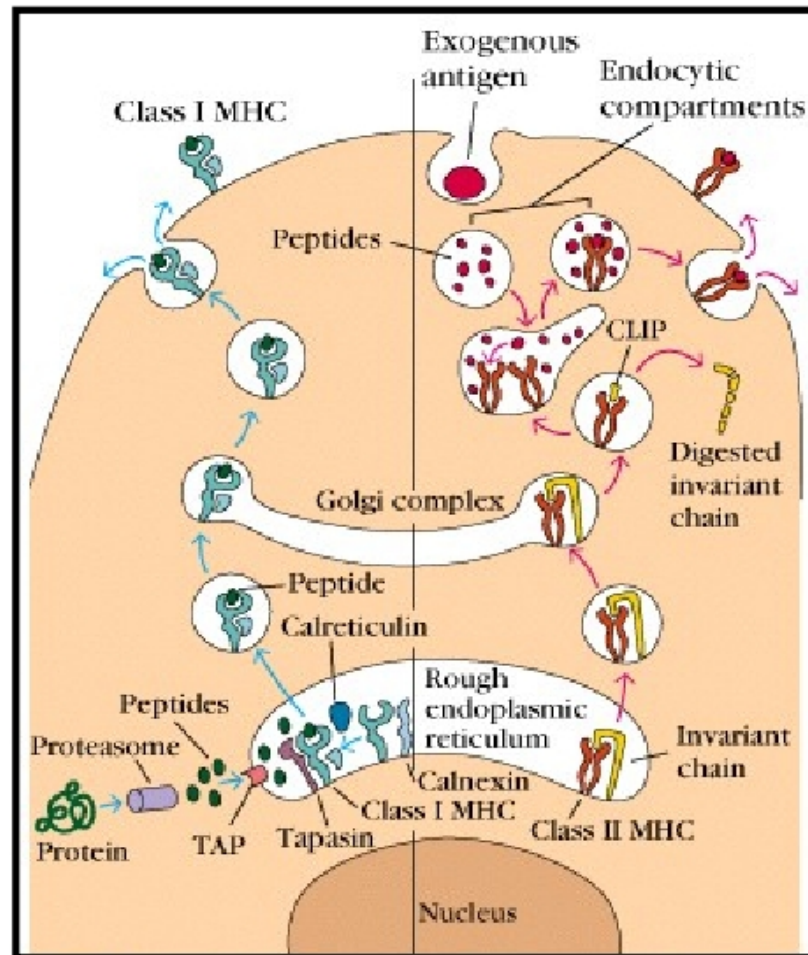
Vírussal fertőzött antitest prezentáló sejtekben azonban a sejtfelszínen vírus eredetű peptidek is megjelennek, amit a T-sejtek idegenként ismernek fel.



Antigének prezentációja

MHC I molekulával

Endogén antigén



MHC II molekulával

Exogén antigén

T sejtek típusai:

A T-sejtek által közvetített immunválasz fontos szerepet játszik a vírusok és bizonyos baktériumok által kiváltott fertőzések elleni hatékony védekezésben.

A specifikus antigén eredetű peptidek felismerését követően a T-limfociták felszaporodnak, majd különböző funkciójú végrehajtó sejtekké alakulnak.

A reakció után a T sejtek legtöbbször elpusztul, azonban a B sejtekhez hasonlóan memória T sejtek maradnak fenn, megőrizve ligand specifitásukat.

Citotoxikus T sejtek:

Képesek elpusztítani a felismert sejtet:

- direkt sejt-sejt kapcsolat útján pusztít,
- adhéziós molekulák száma aktivált T limfocitákon sokszorosára nő,
- sejtfelszíni molekulák amelyek kapcsolódása a célsejtben apoptózist indukál,
- Aktivált T limfociták granulumaiból ürül:
 - perforin: membrán oldása
 - intracellulárisan aktív proteolitikus enzimek

Segítő T-limfociták

Immunválaszt koordináló anyagok kiválasztása:

citokinek: B-sejteket serkenti immunglobulin termelésre.

limfokinek: makrofág aktiváció

interleukinok: citotoxikus T sejt, makrofág és NK sejt aktiválása

NK-sejtek:

receptorai felismerik a szervezetre jellemző MHC-I molekulákat.

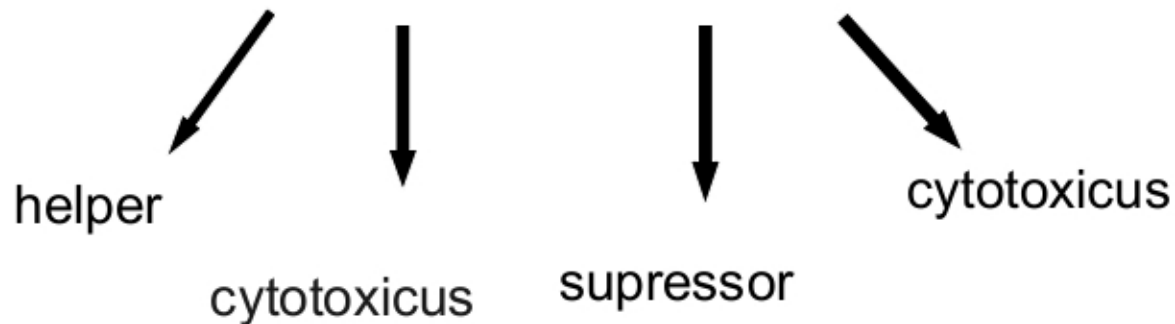
Minden sejtet megtámadnak, amelyeken nincs jelen ez a molekula.

Tumorok, intracelluláris vírusok ellen védekezés

Felszíni markerek:

A T-sejteken fontos felszíni markerek alakulnak ki

- I. stádiumban CD2 jelenik meg
- II. stádiumban CD4-CD8 marker jelenik meg és CD5 ami később eltűnik
- III. stádiumban CD4 vagy CD8 felszíni marker jelenik meg



CD4 és CD8: Ig szuperfamília tagjai, adhéziós molekulák

kaocsolódás: extracelluláris rész CD4 - MHC-II, CD8 - MHC-I

intracelluláris rész: protein kinázok

A TERMÉSZETES ÉS AZ ADAPTÍV IMMUNRENDSZER EGYMÁSRA ÉPÜLÉSE

A limfociták aktiválódása nem jöhet létre a természetes immunitás résztvevői, a makrofágok és dendritikus sejtek nélkül. Aktivált limfociták természetes immunitás elemeit is mozgósítják.

- Antigén prezentáció: makrofágok, dendritikus sejtek
- Komplement rendszer aktiválása: klasszikus út