

Förvärvad immunitet

- bildning av antigenreceptorer
- selektion av lymfocyter

Sidhänvisningar:

Wold och Mölne:

Kap 6: s 99-110, Kap 7: s 111-116, Kap 8: s 125-134

Abbas et al (6th ed):

Kap 4: s 73-95, Kap 7: s 149-152, Kap 9: s 177-180, 187-188

Om inget annat anges
kommer bilderna från
Janeway
"Immunobiology",
Garland Science

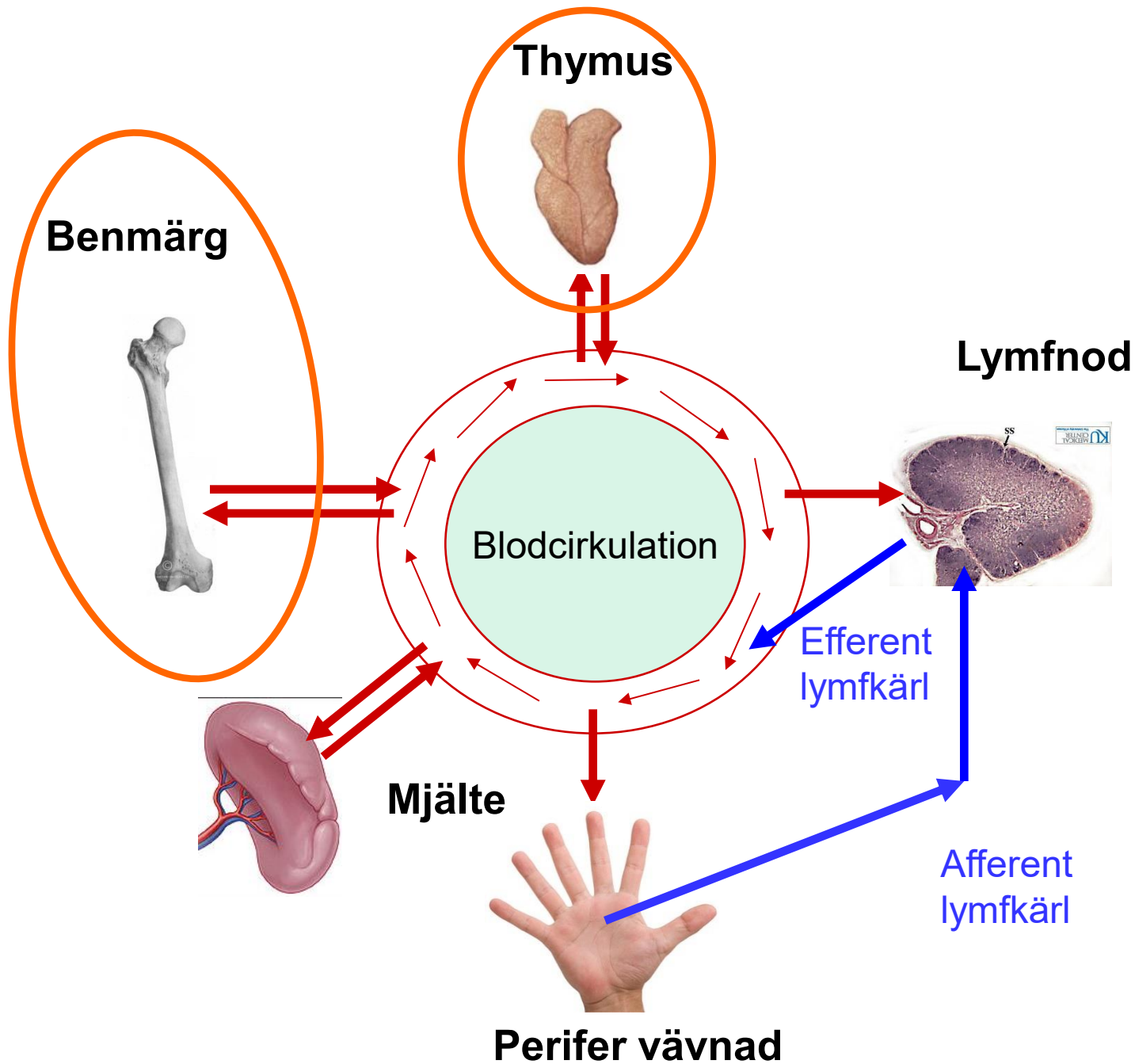
Marianne Quiding-Järbrink

Avd för mikrobiologi och immunologi

marianne.quiding@microbio.gu.se

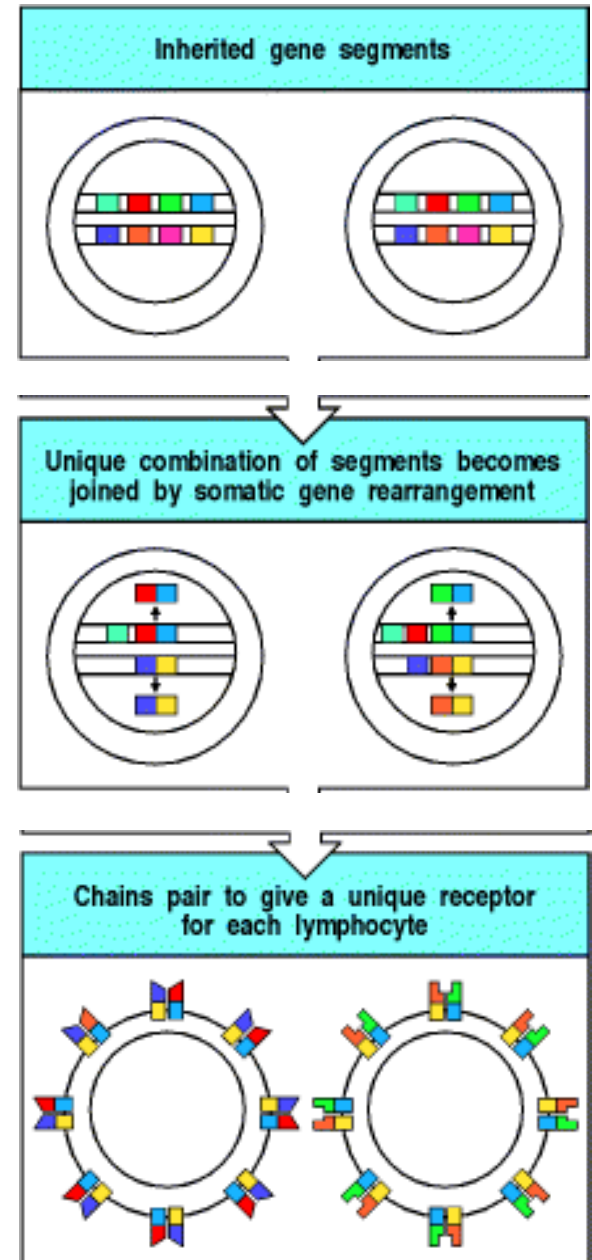
Översikt

- Antikroppars struktur
- Mekanismerna bakom den stora variationen mellan antikroppar och T cells receptorer på olika celler
- Uppkomst av tolerans mot kroppens egna molekyler



Bildning av lymfocyternas antigenreceptorer

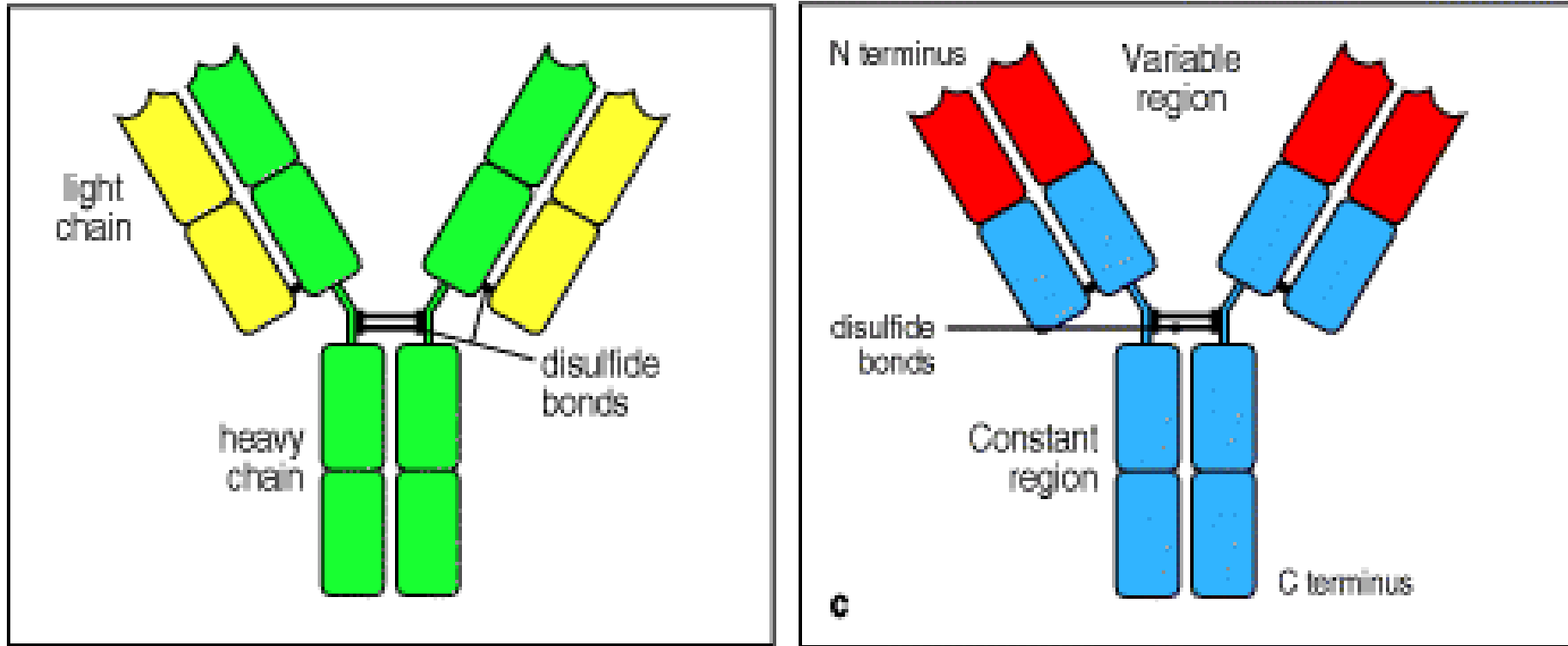
Antigenreceptorerna kodas av olika gensegment.



Gensegmenten väljs ut och omkombineras i benmärgen (B-celler) eller thymus (T-celler).

Olika delar av receptorerna paras ihop till en unik receptor hos varje cell.

Antikroppars struktur



- Den konstanta delen av tunga kedjan finns i fem varianter (isotyper): IgD, IgM, IgG, IgA, IgE
- Den konstanta delen av lätta kedjan finns i två varianter: lambda (λ) och kappa (κ).

Strukturen hos immunoglobulin-domäner

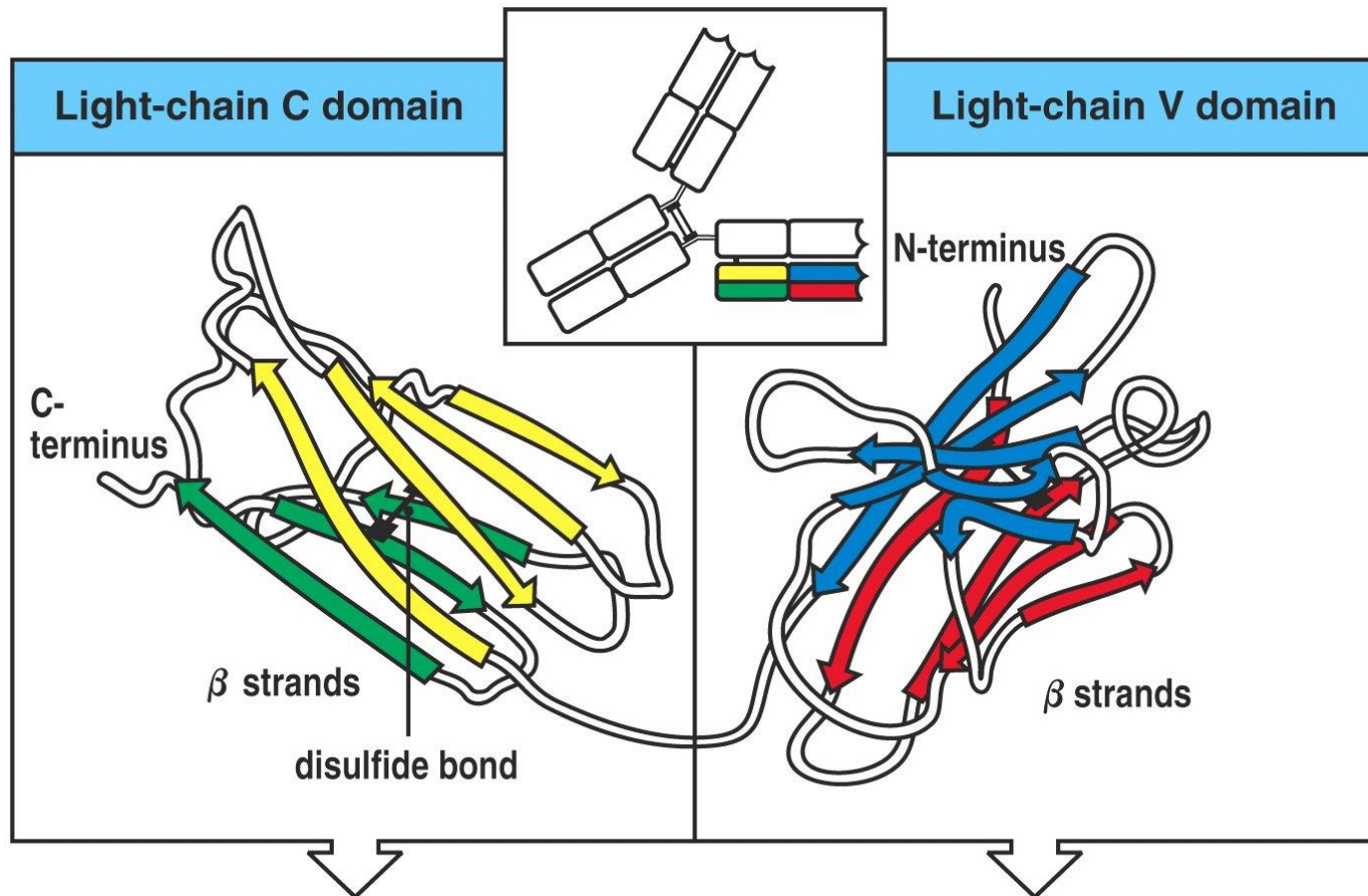
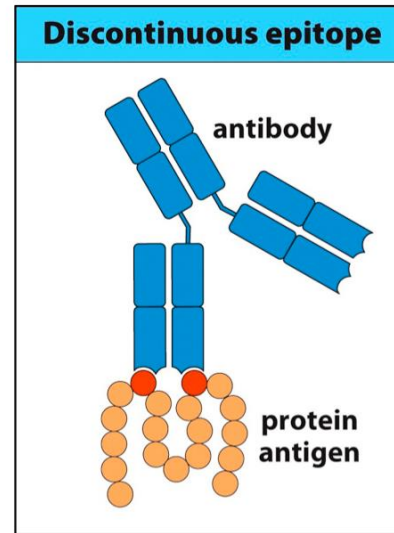
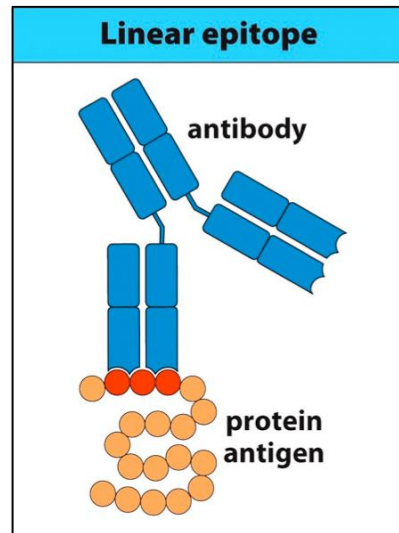
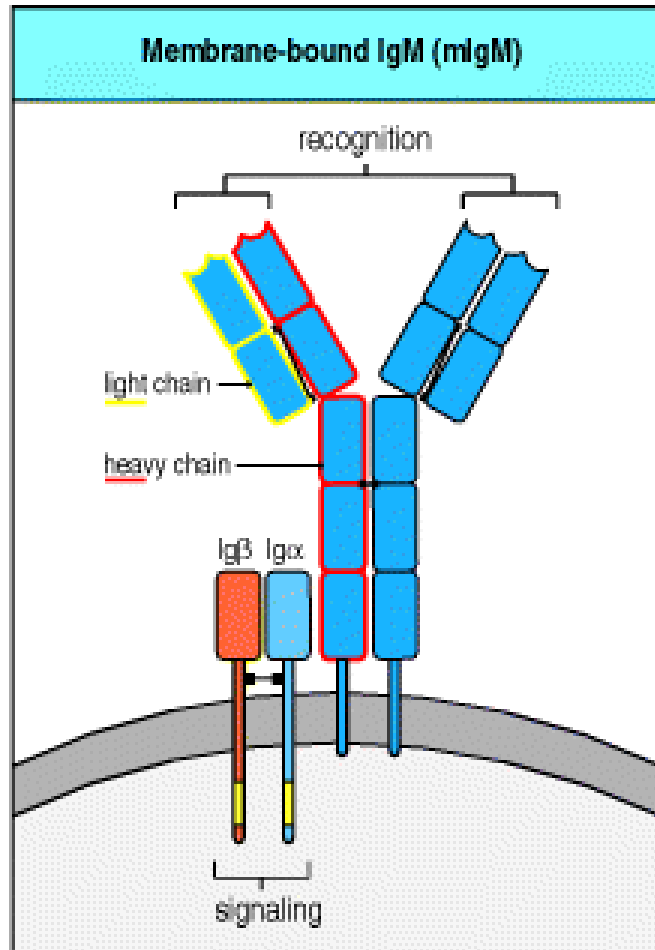


Figure 3-5 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

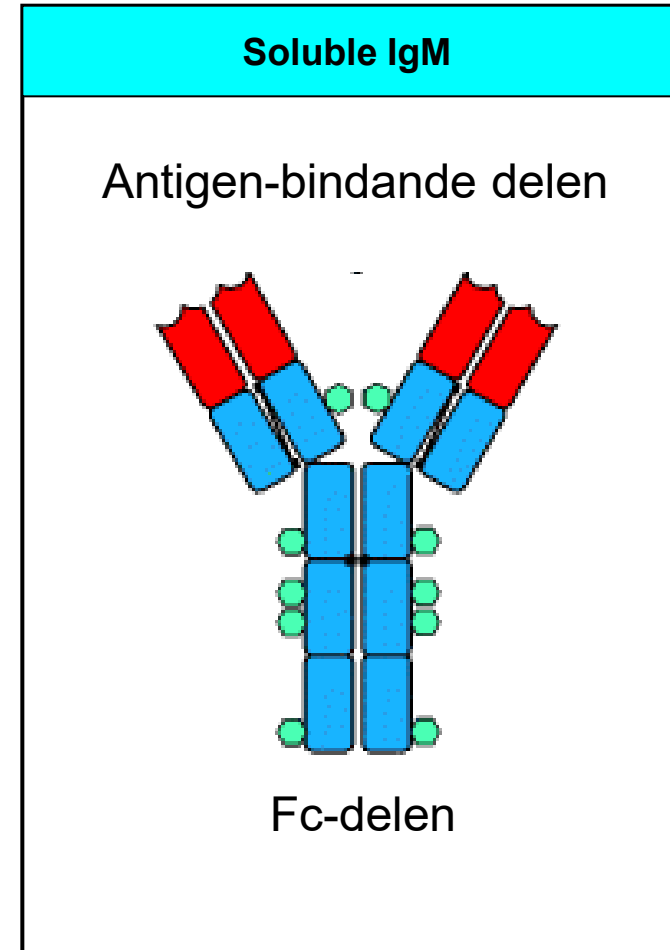
Antigen och epitoper



Membranbundna och lösliga antikroppar



- Antikroppen/B-cellsreceptorn: Binder antigen via sina variabla delar
- $Ig\alpha$, $Ig\beta$: Startar intracellulär signalkaskad



- Antigen-bindande delen samma funktion
- Fc-delen: förmedlar signal via Fc-receptorer på andra celler

Lymfocyter– bildande och mognad

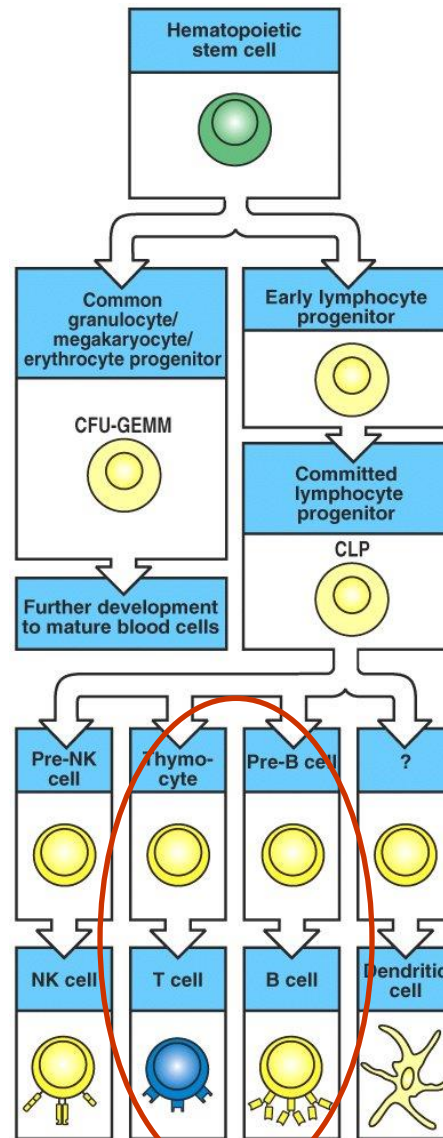
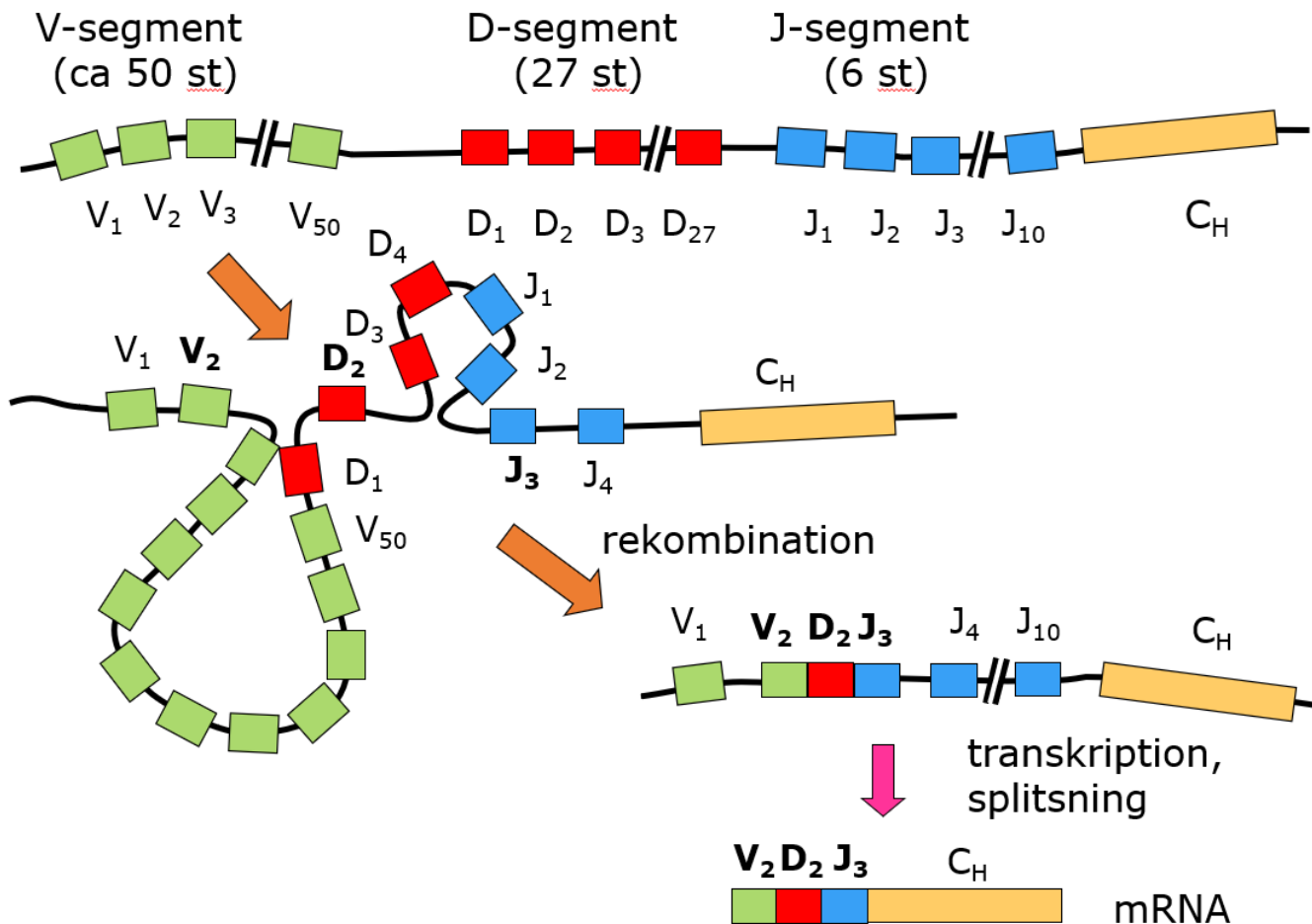


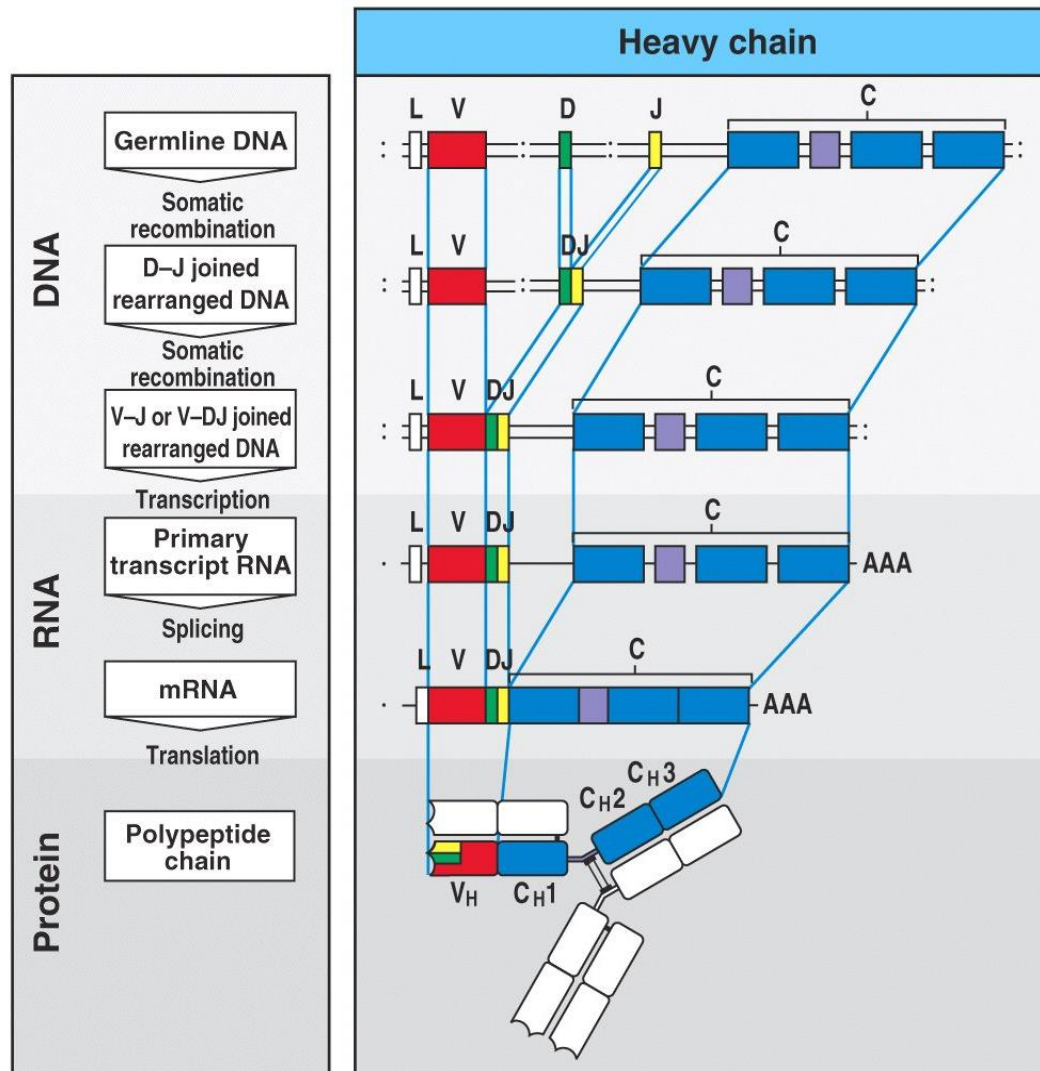
Figure 7-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Organisation av antikroppsgener

Gener för tung kedja, kromosom 14



Översikt rekombination av antikroppsgener



- V - Variable
- D - Diversity
- J - Joining
- C - Constant

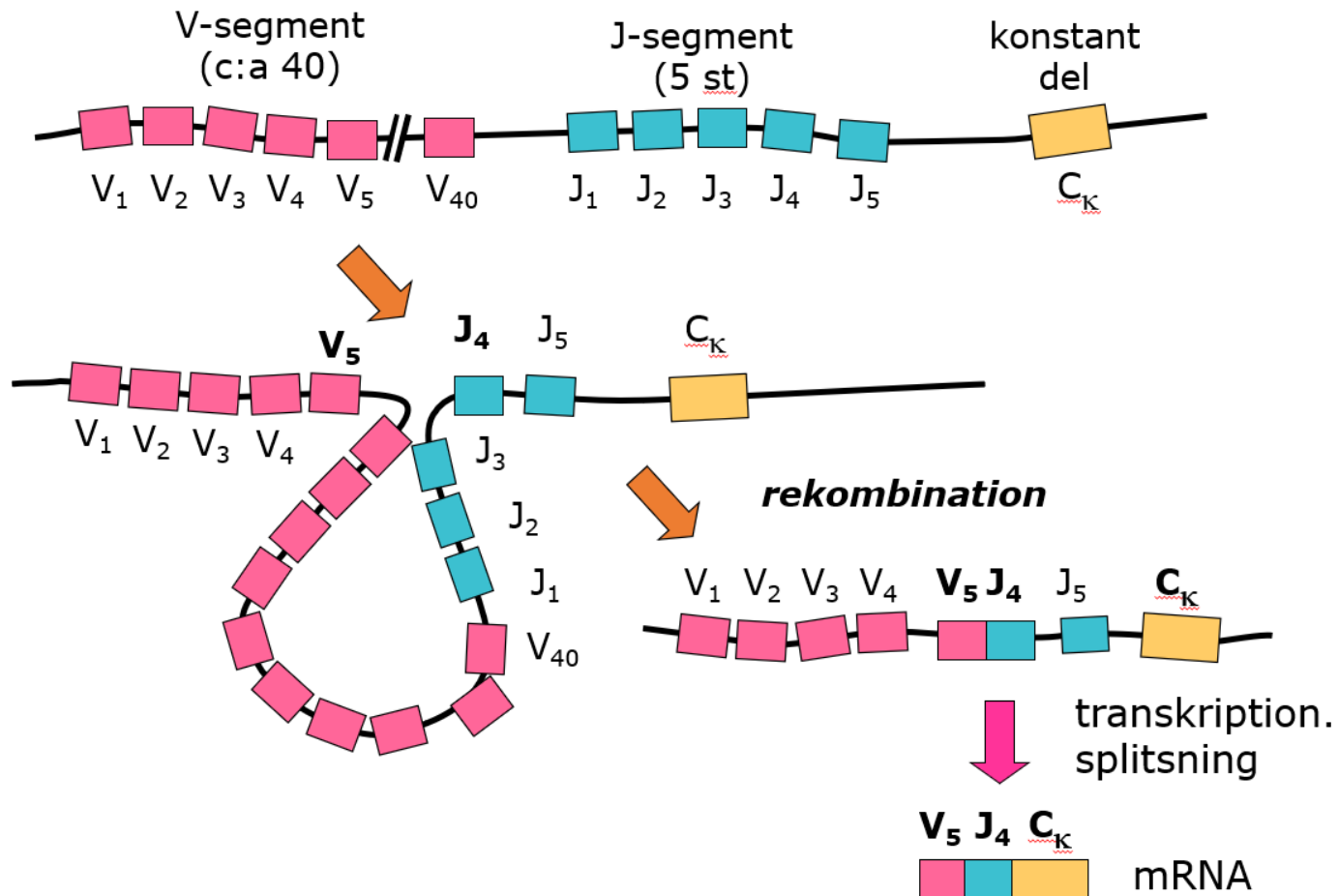
Antal funktionella gensegment i antikroppsgenerna

Segment	Light chains		Heavy chain
	κ	λ	H
Variable (V)	31-35	29-32	38-46
Diversity (D)	0	0	23
Joining (J)	5	4-5	6

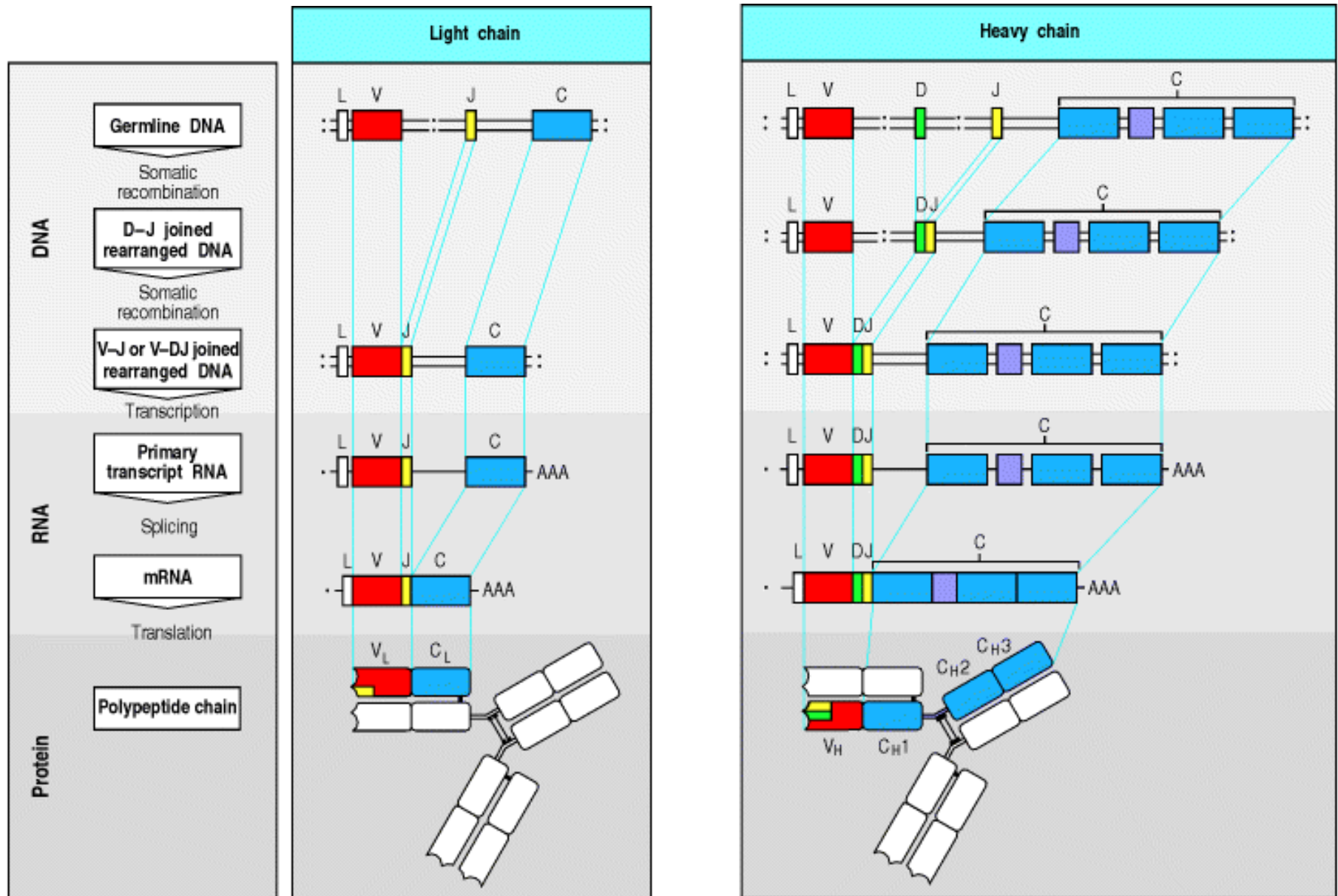
Figure 4-3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Organisation av antikroppsgener

Gener för lätt kedja (κ), kromosom 2



Rekombination av lätta och tunga kedjan



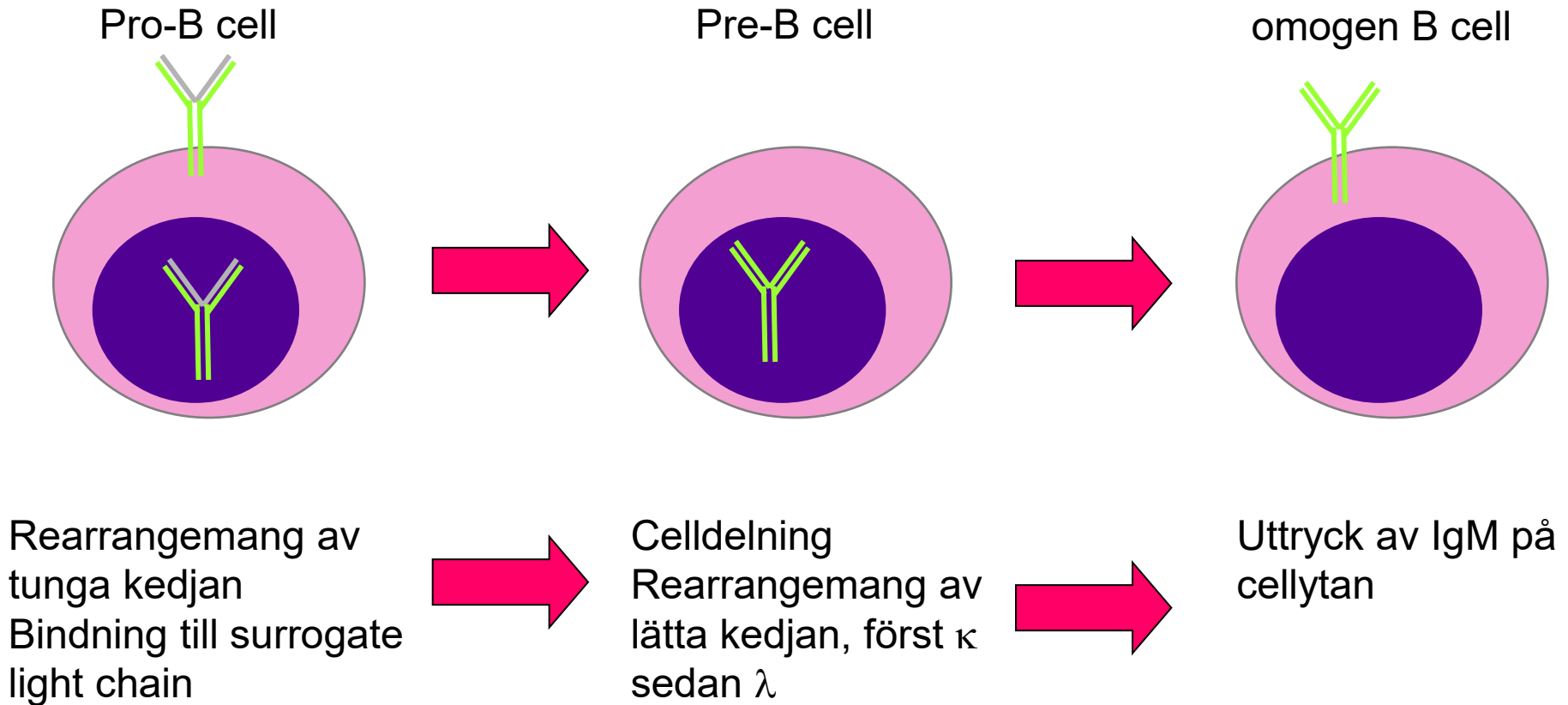
Variation hos antikropparnas antigenbindande delar

Variationen uppkommer genom:

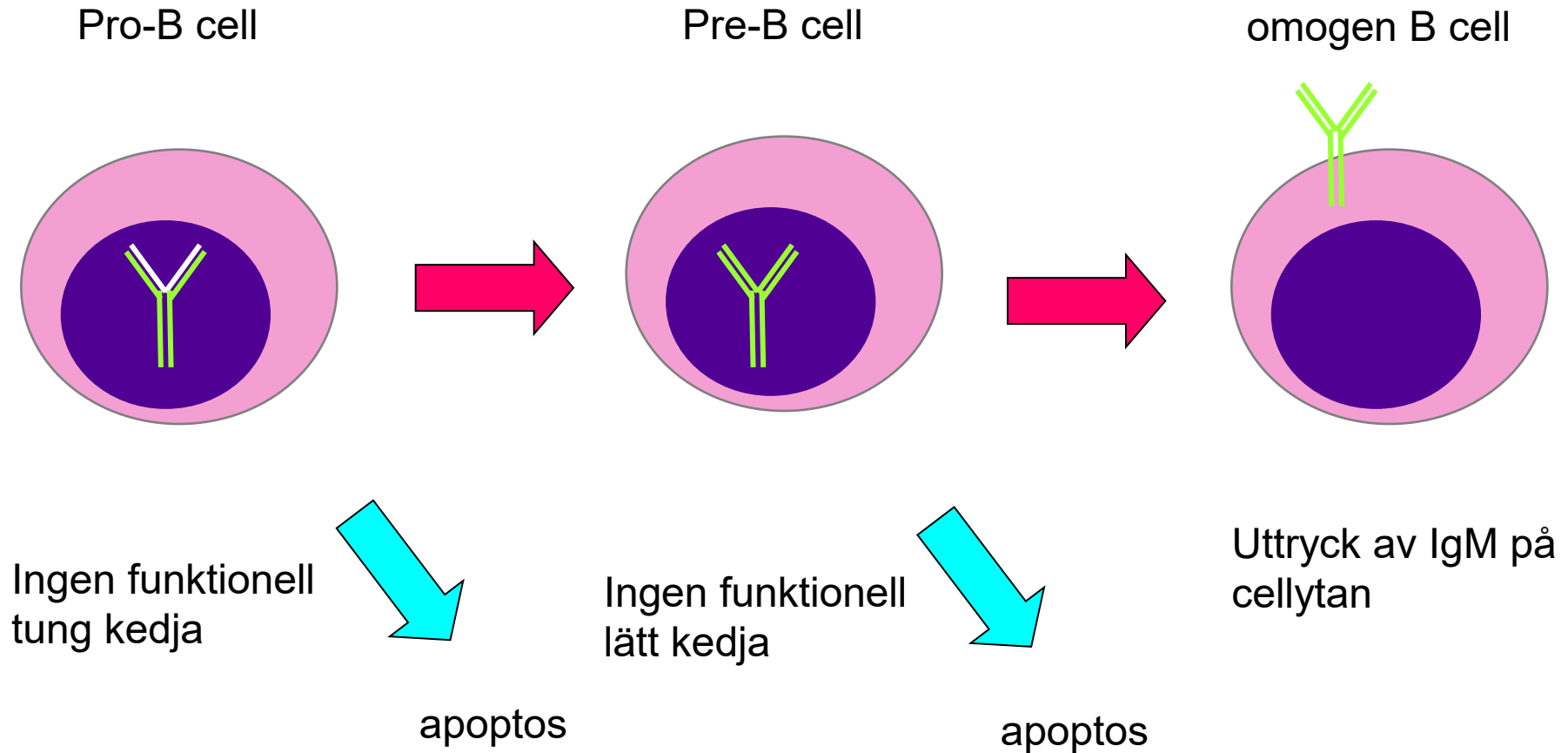
- 1) Rekombination av V(D)J-segment
- 2) Tillägg av extra nukleotider i skarvarna mellan gensegmenten
- 3) Kombination av olika tunga och lätta kedjor
- 4) Somatisk hypermutation – sker i sekundära lymfoida organ efter interaktion med främmande antigen

Sker i
benmärgen,
oberoende av
främmande
antigen

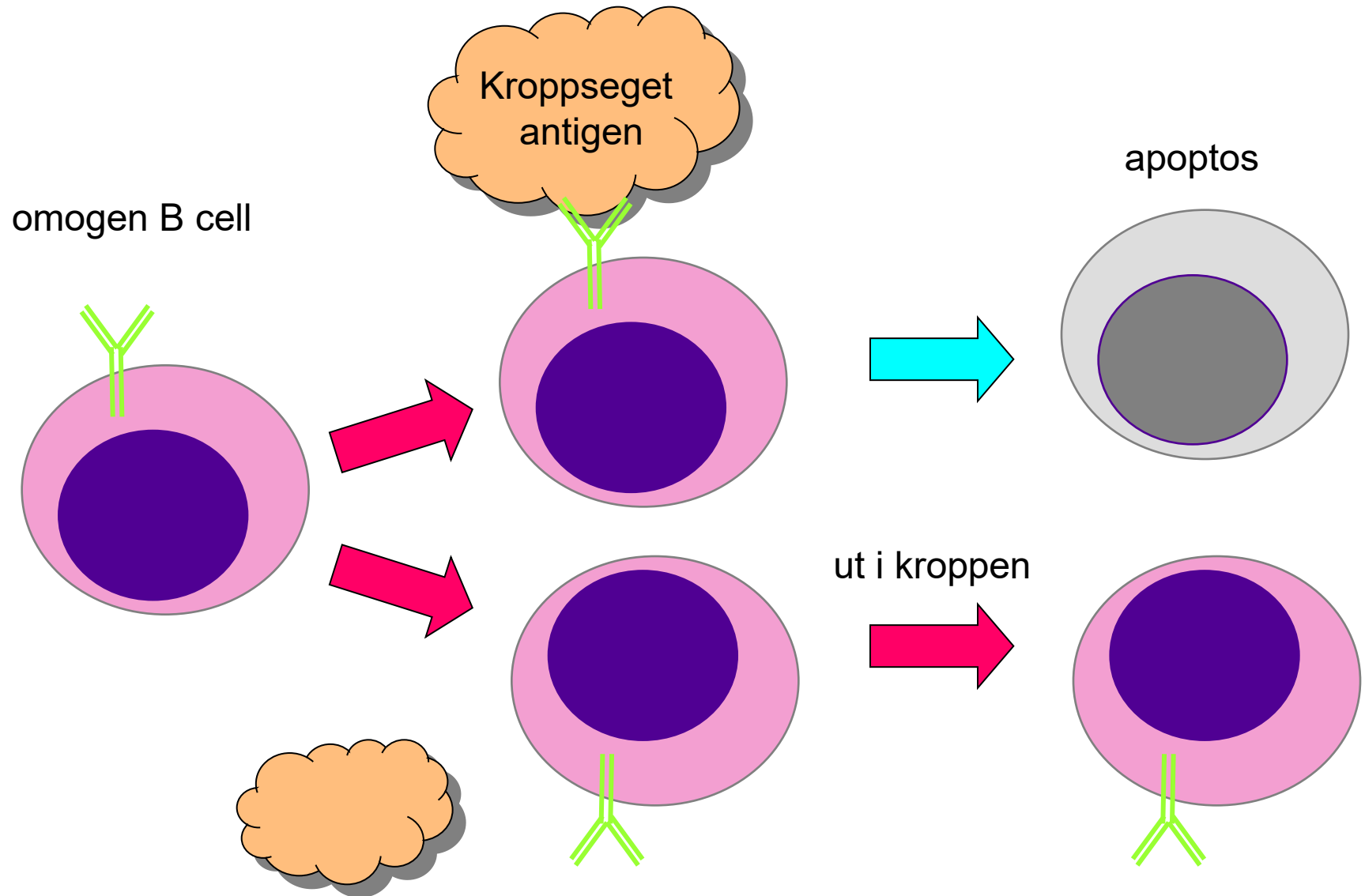
Rekombination av antikroppsgener i benmärgen



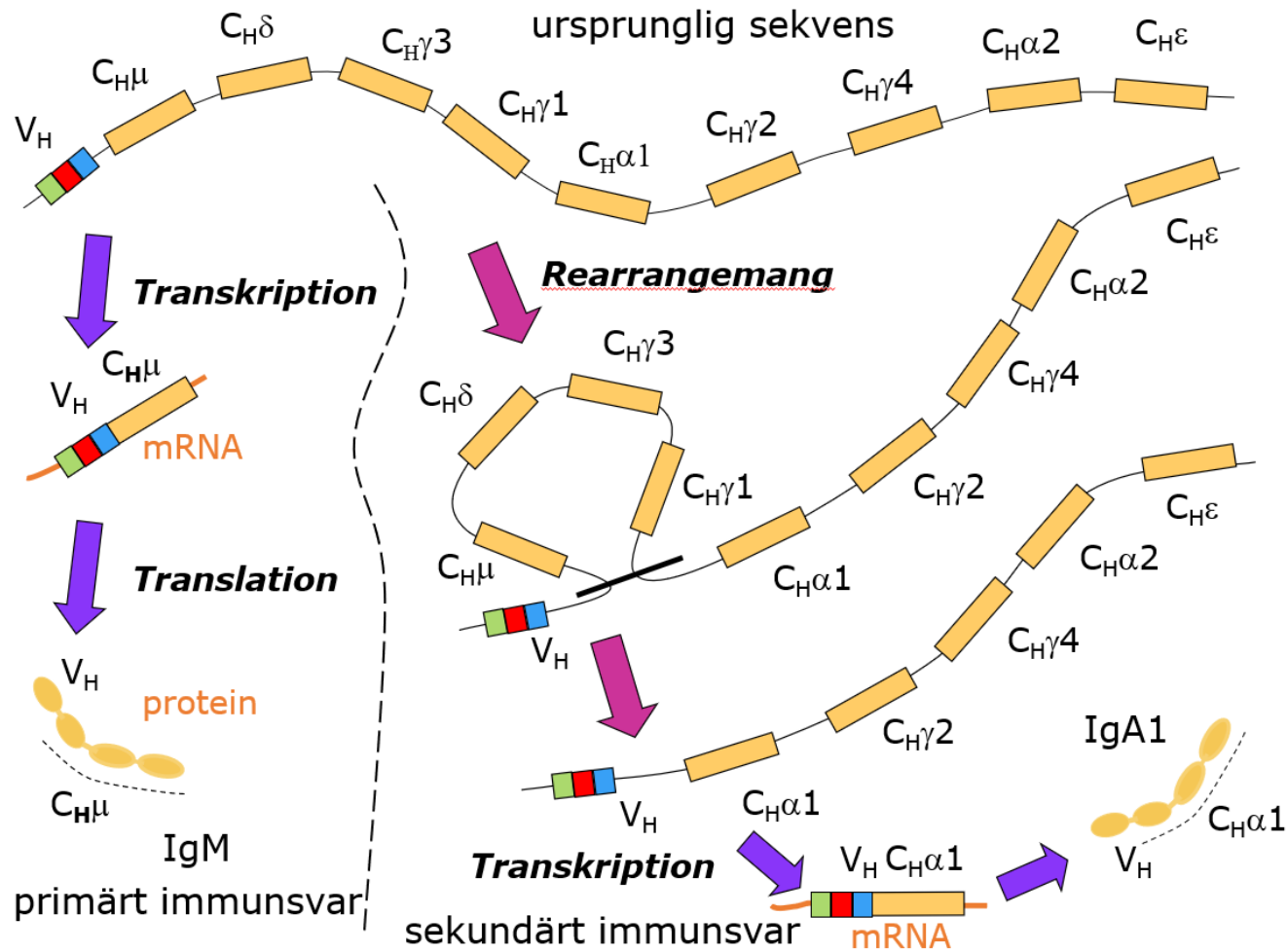
Kontrollpunkter vid rekombinationen i benmärgen



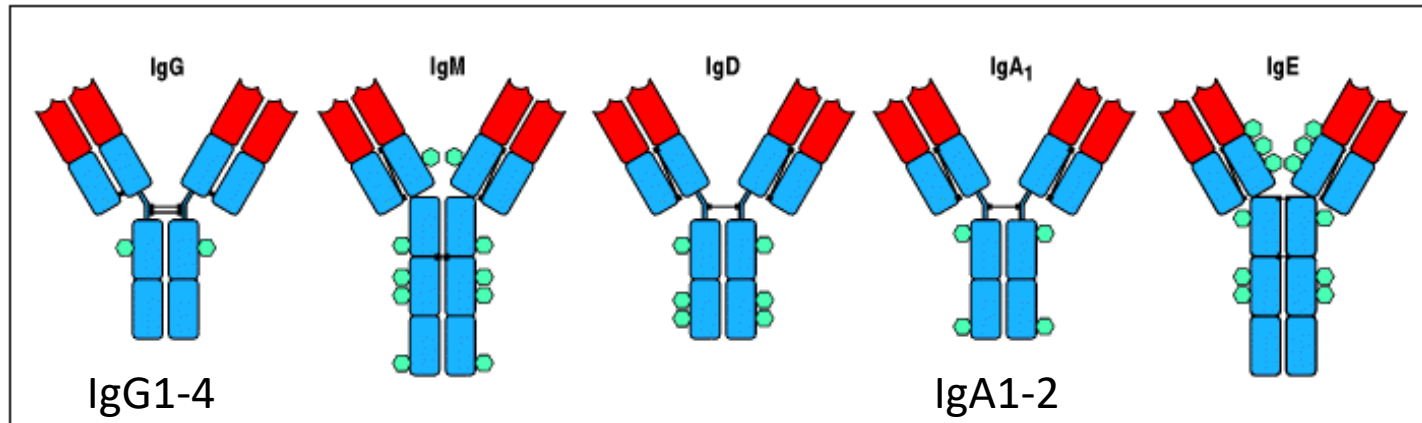
Selektion av B celler i benmärgen



En rekombinerad variabel del kan användas till flera olika konstanta delar



Antikropparnas effektorfunktioner



serum

serum,
slemhinnor

på naiva B
celler

slemhinnor

bundet till
mastceller

transport till
foster

transport till
bröstmjölk

komplement-
aktivering,
fagocytos,
neutralisation,
antibody
dependent
cellular
cytotoxicity

komplement-
aktivering,
(fagocytos,
mikroblysning,
cellrekrytering)
agglutination

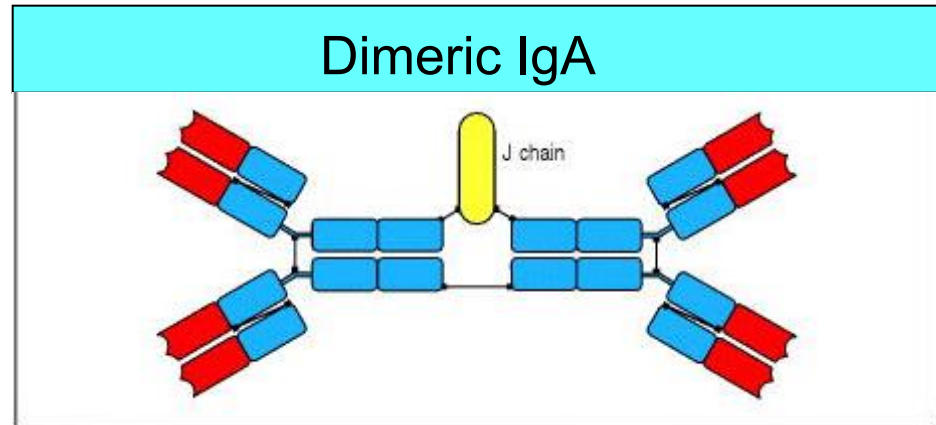
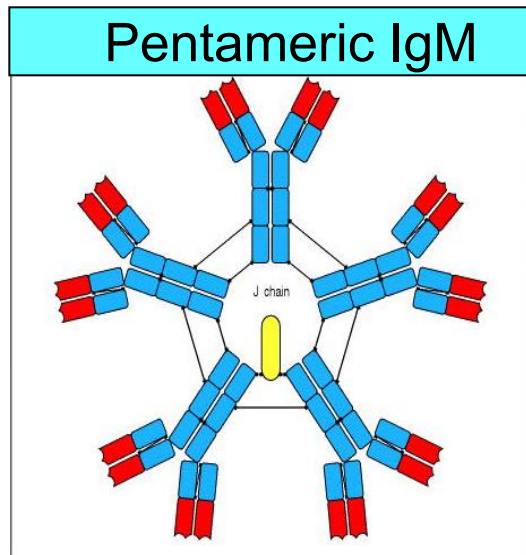
signalering i
naiva celler

neutralisation,
agglutination

Degranulering,
antibody
dependent
cellular
cytotoxicity

- Under ett immunsvär producerar en viss B-cell först IgM och IgD, men växlar sedan till övriga isotyper (specificiteten ändras ej).

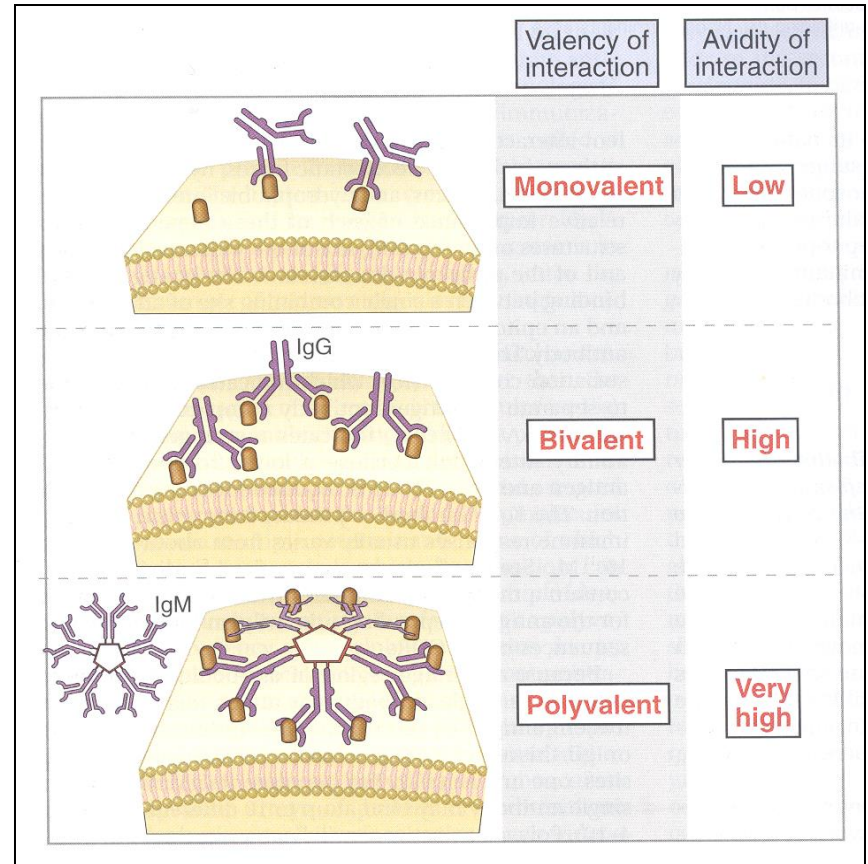
Dimerer och pentamerer



- Polymerer transporteras genom epitelet ut i tarmlumen eller till bröstmjölken genom bindning till sekretorisk komponent
- Fler antigen-bindande sites ger högre aviditet

Affinitet och aviditet

- Affinitet – hur stark bindningen är mellan ett antigen-bindande site och antigenet
- Aviditet – hur stark bindningen är mellan hela antikropps-molekylen och hela antigenet



B-cellens liv

Benmärg



Benmärg

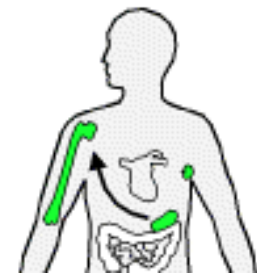
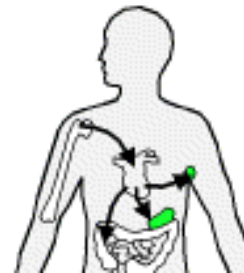
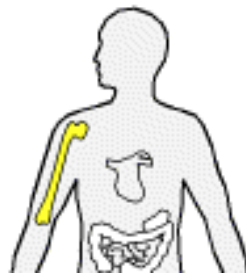
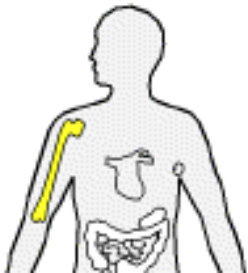


Perifera lymfoida organ

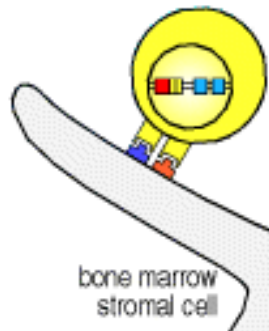


Benmärg

Perifera lymfoida organ, vävnad

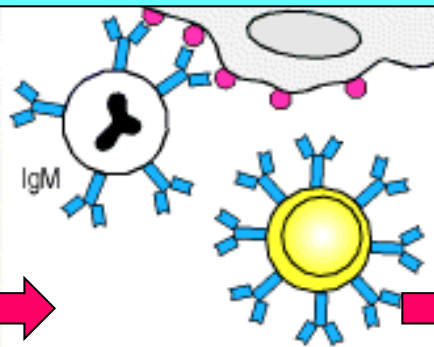


Rekombination av B-cellsreceptorgener



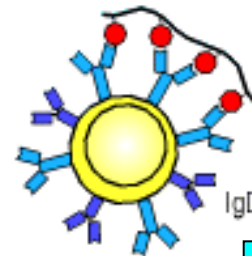
bone marrow
stromal cell

Negativ selektion



IgM

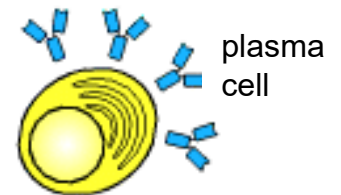
Aktivering
Klonal selektion



IgD

Isotyp-switch

Antikroppsproduktion



plasma
cell

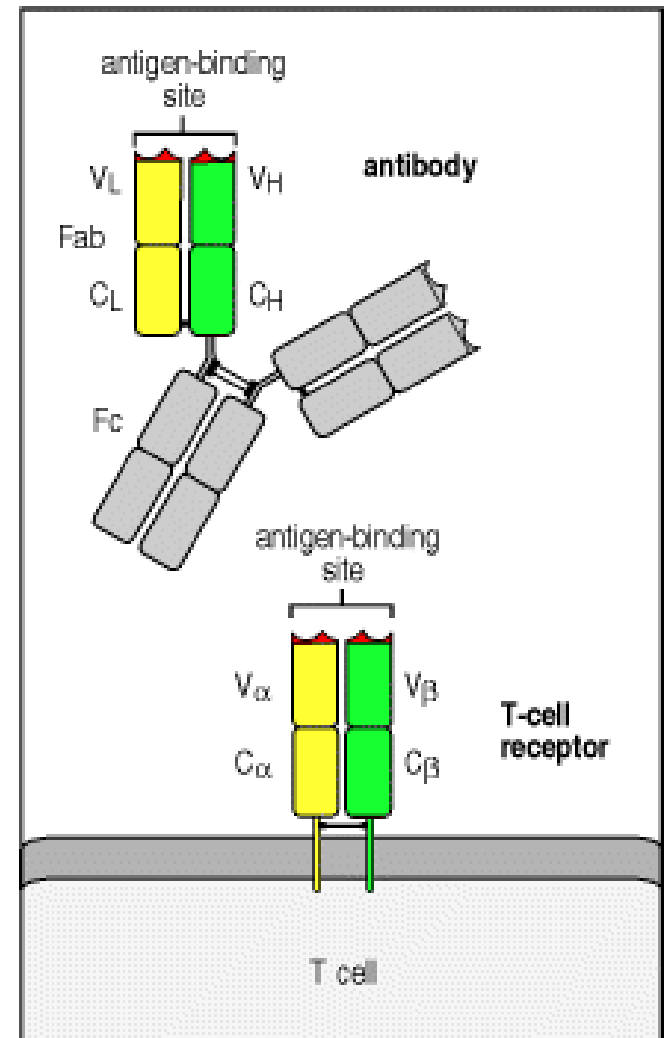
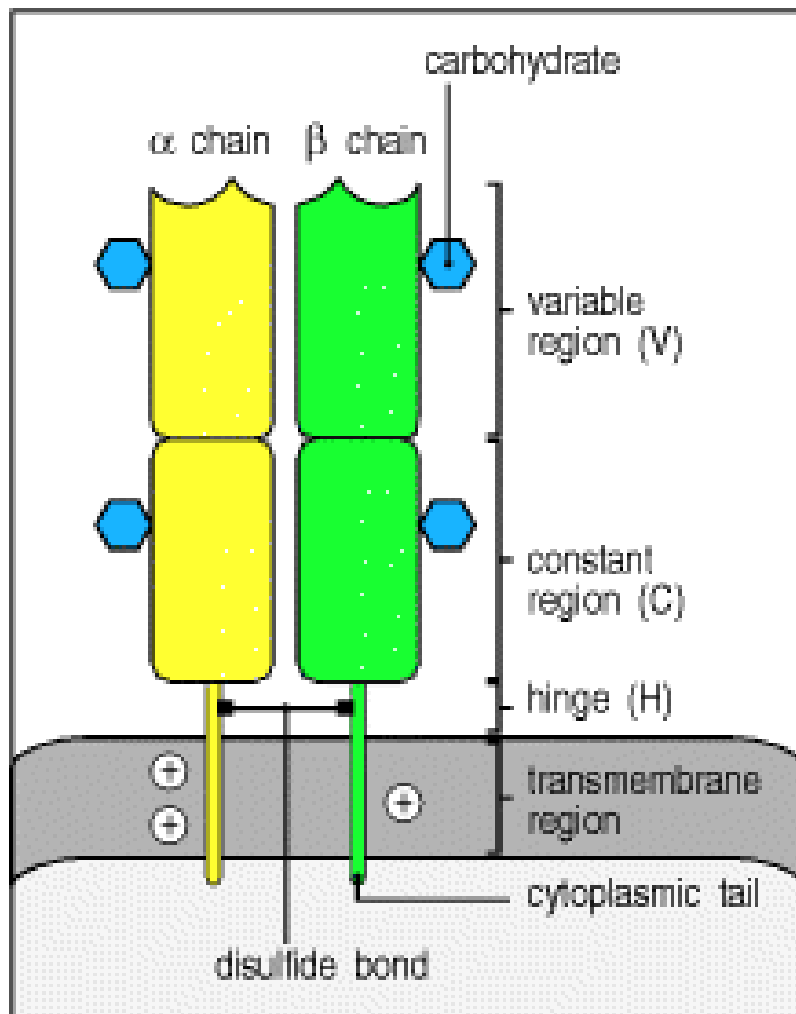
Omogna B-celler

Omogna B-celler

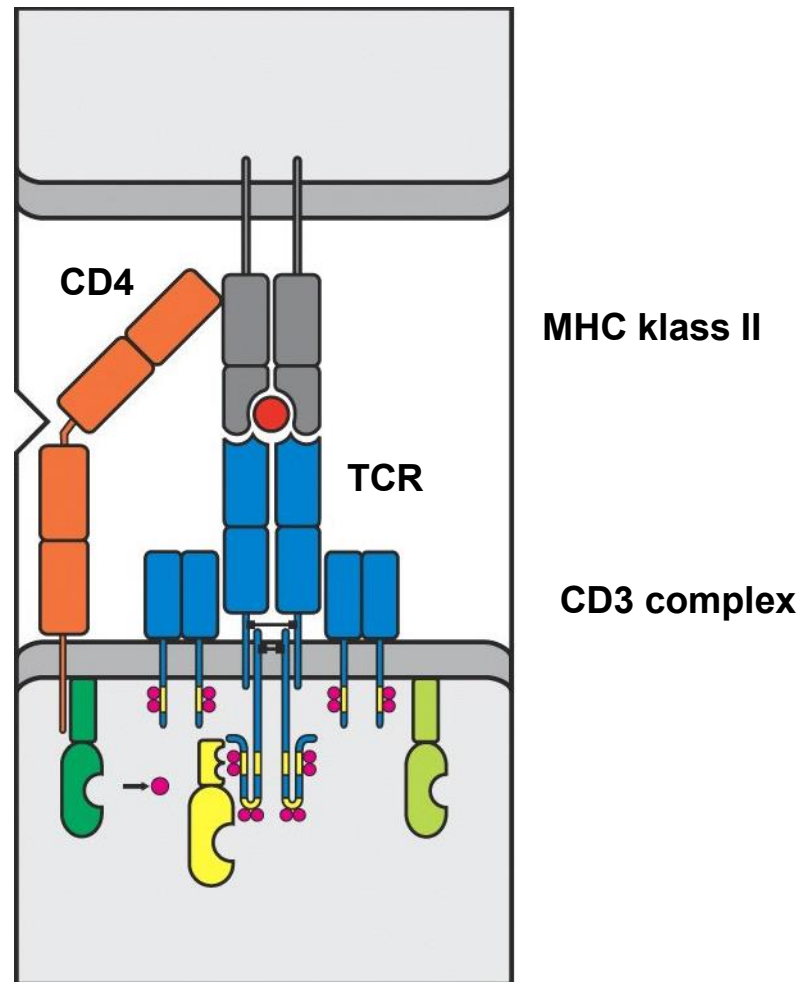
Naiva B-celler

Effektor B-celler
Minnesceller

T cells receptorn liknar en "arm" hos en antikropp

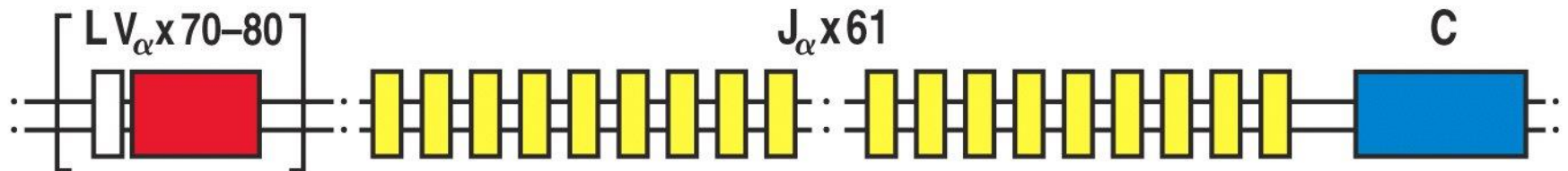


T cells receptorn samverkar med andra molekyler

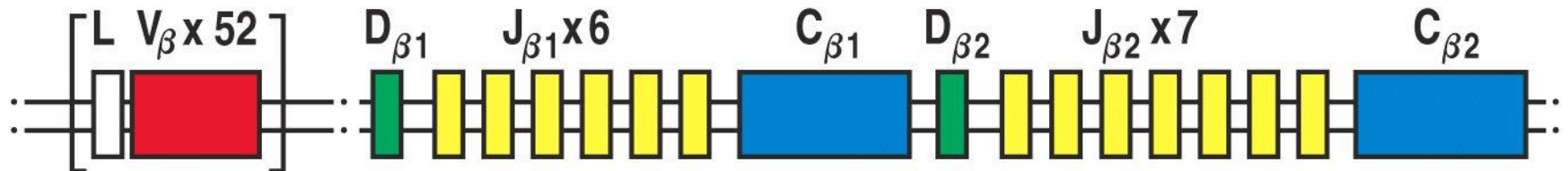


Organisation av generna för T cells receptorn

α -chain locus



β -chain locus



Rekombination av generna för T cells receptorn

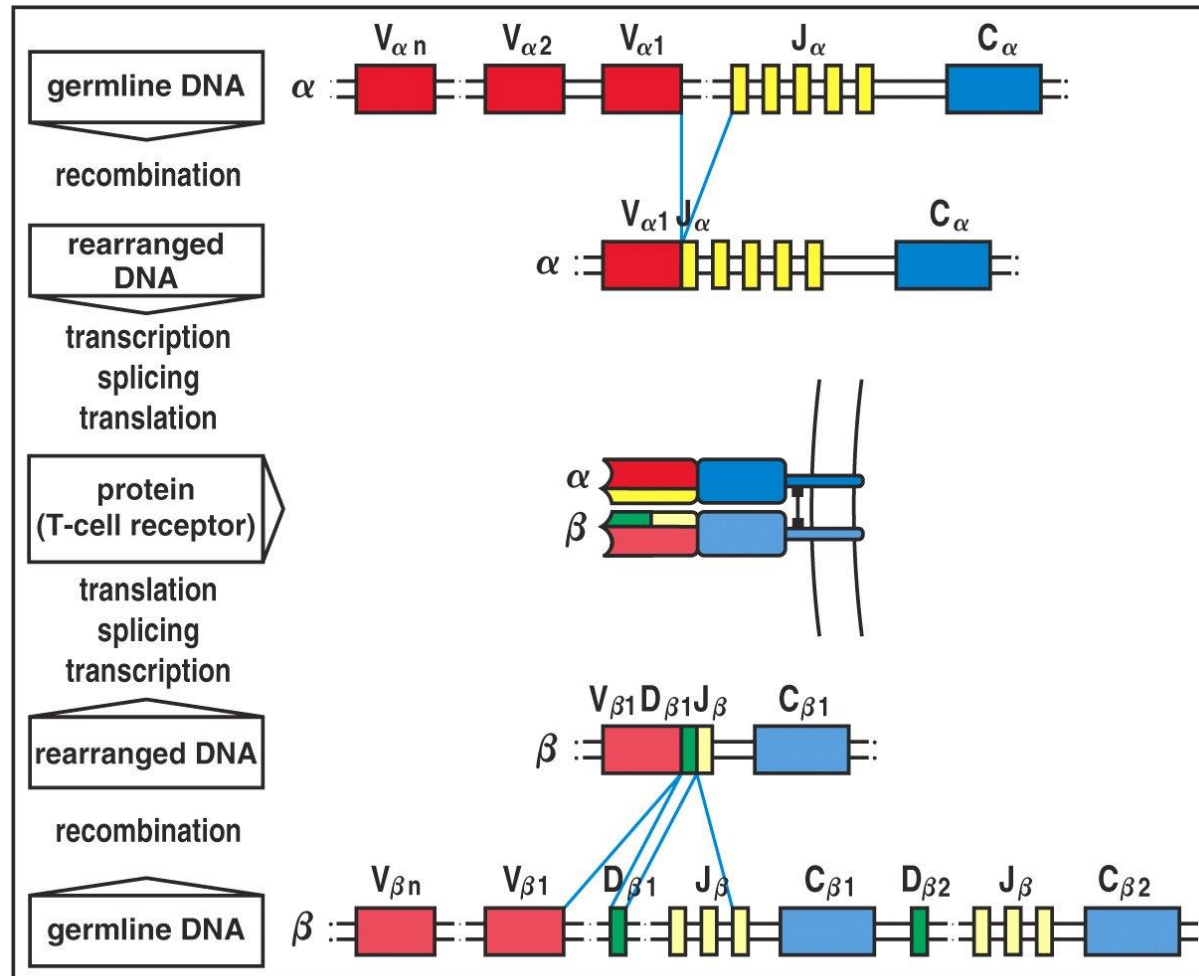


Figure 4-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

I thymus sker rekombination av T-cellsreceptorn samt positiv och negativ selektion av T-celler.

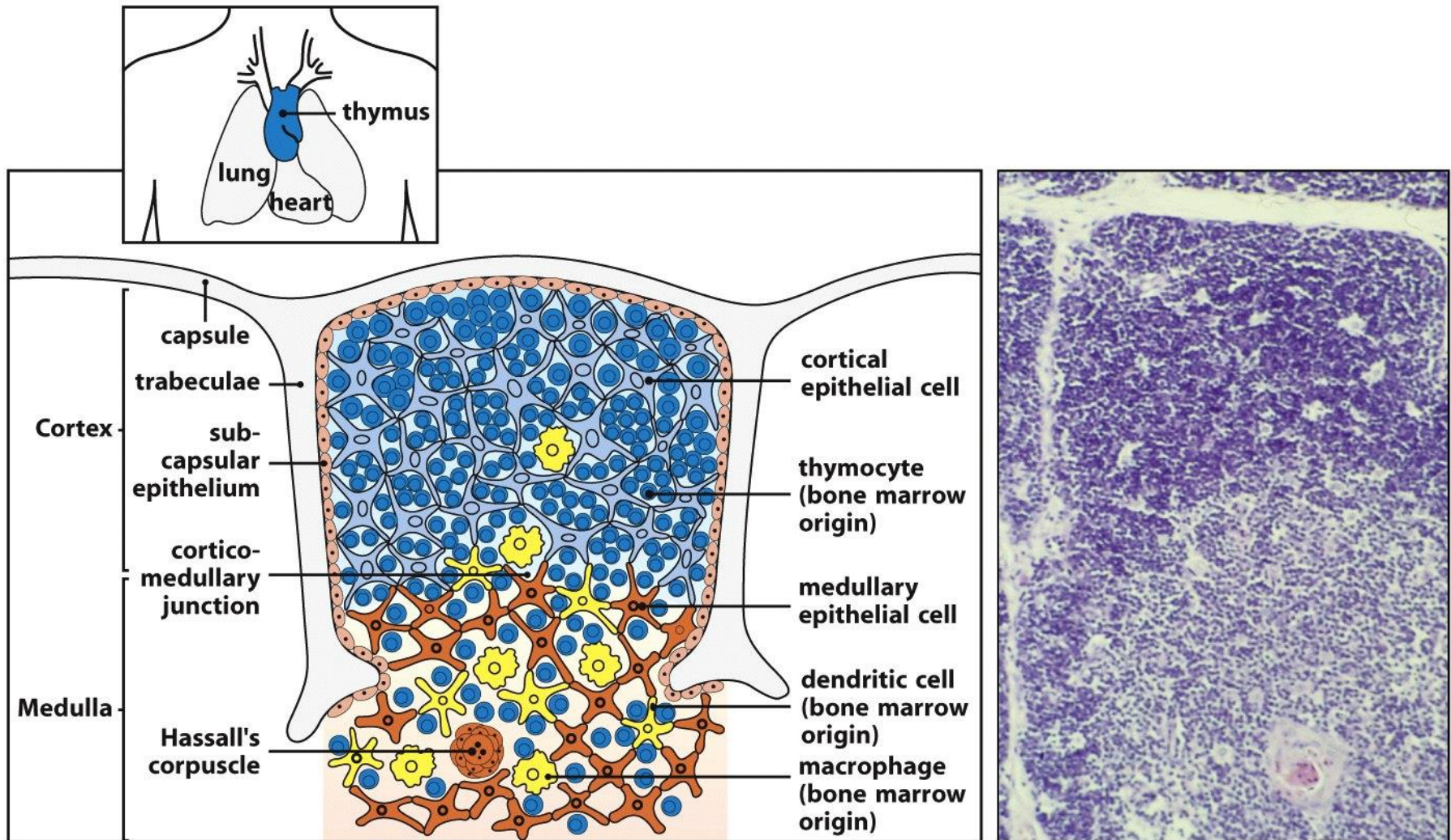
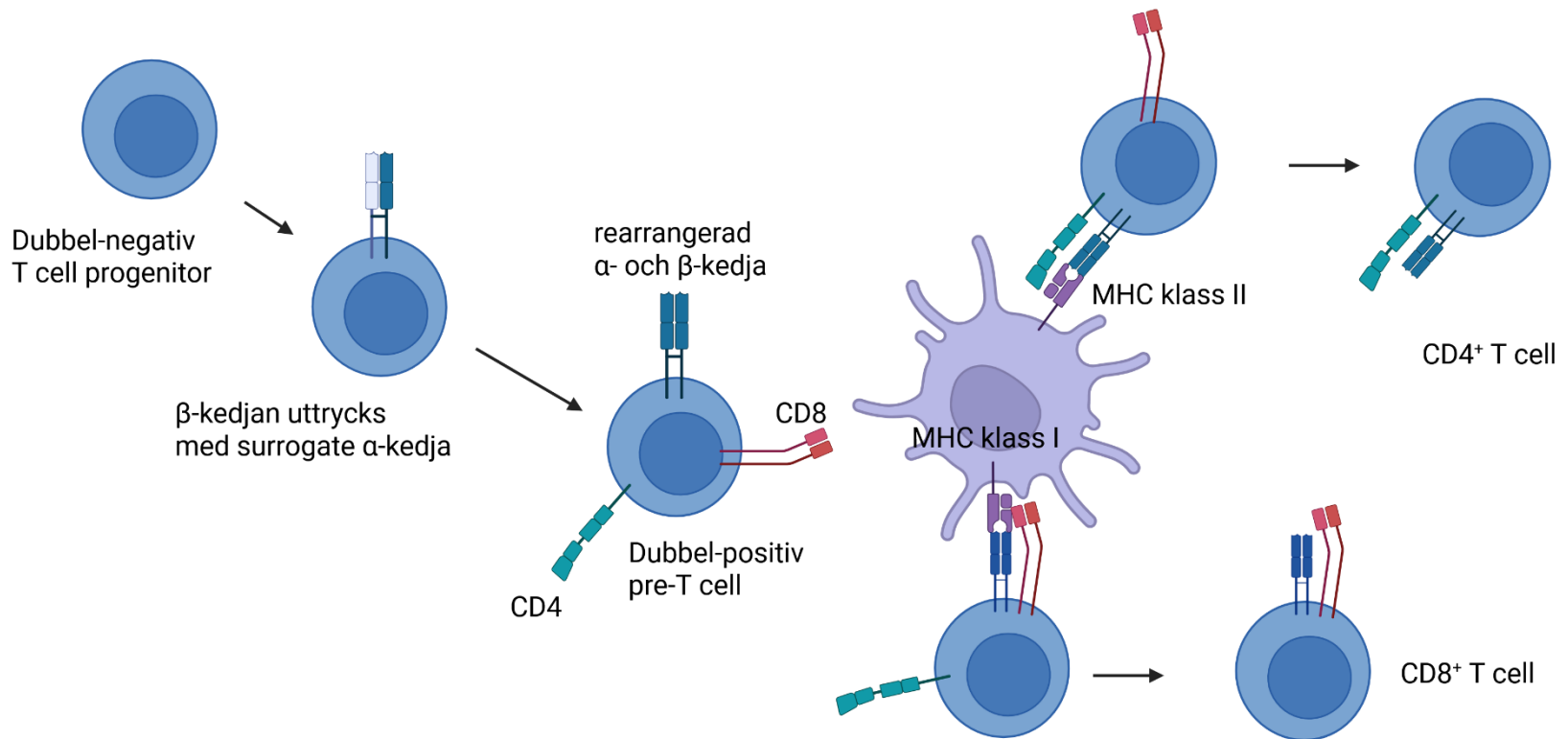
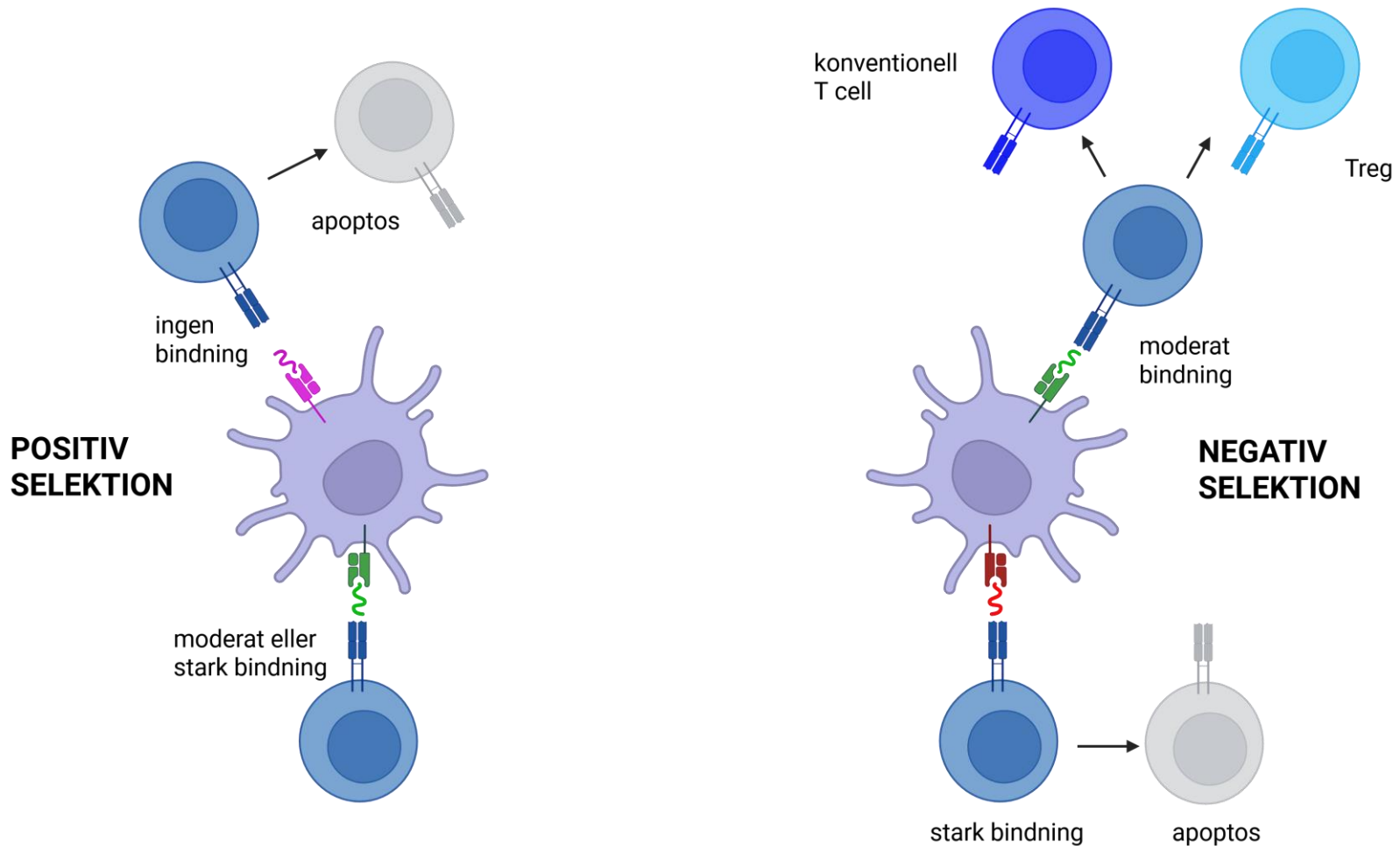


Figure 7-15 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Rekombination av gener och utveckling av T celler i thymus

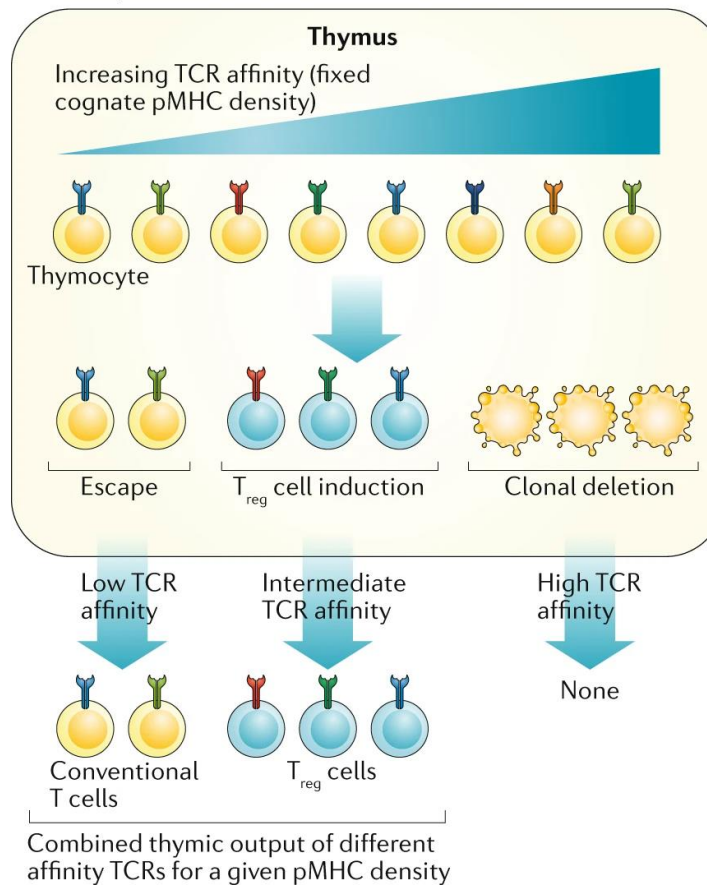


Positiv och negativ selektion



Treg differentiation depends on all on T cell receptors affinity

a Affinity-based model



Selektion av T celler i thymus

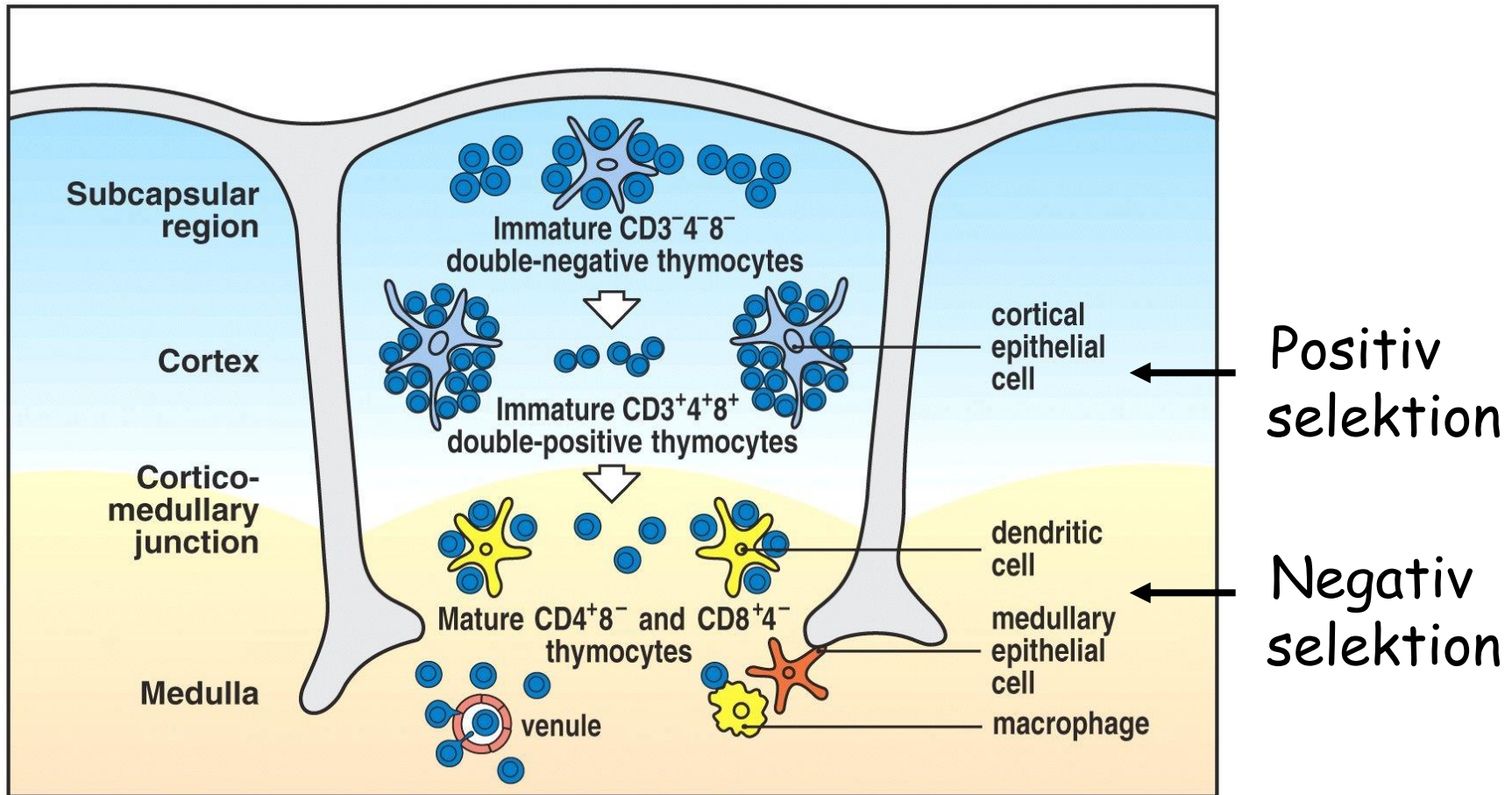


Figure 7-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Rearrangering av TcR-generna (cortex) sker tills cellen antingen klarar positiv selektion eller dör. I thymus bestäms också om T-cellen ska bli en $CD4^{+}$ hjälpar T-cell eller en $CD8^{+}$ cytotoxisk T-cell.

T-cellens liv

Benmärg



Tymus



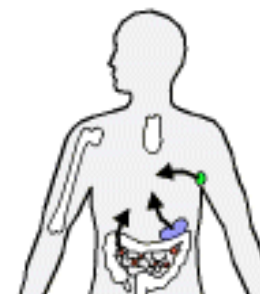
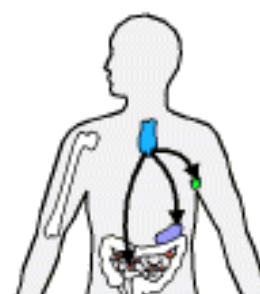
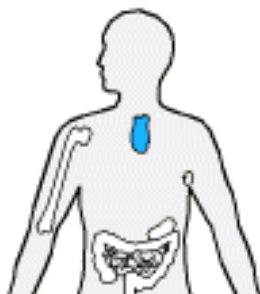
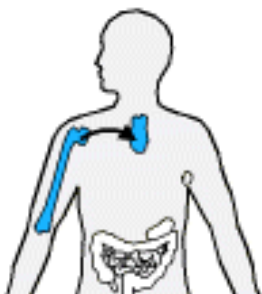
Tymus



Perifera lymfoida organ



Vävnad

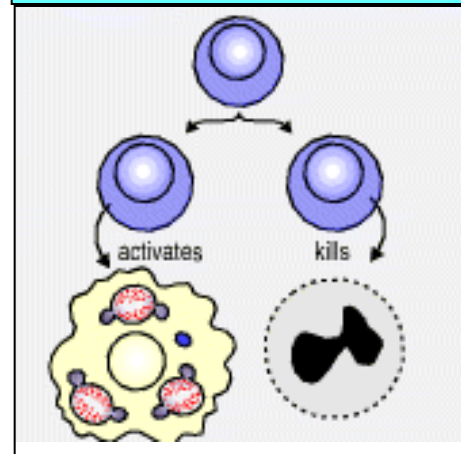
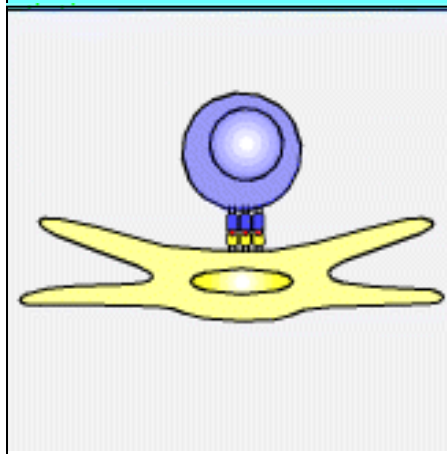
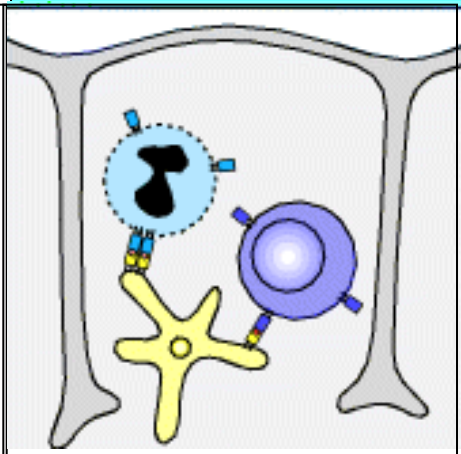
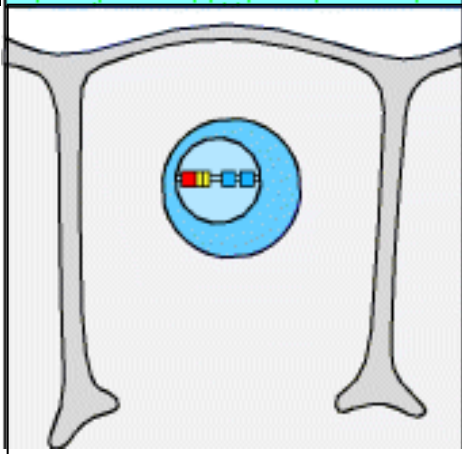


Omkombinering av T-cellsreceptorgener

Positiv och negativ selektion

Aktivering
Klonal selektion

Attack mot infektioner



Omogna T-celler

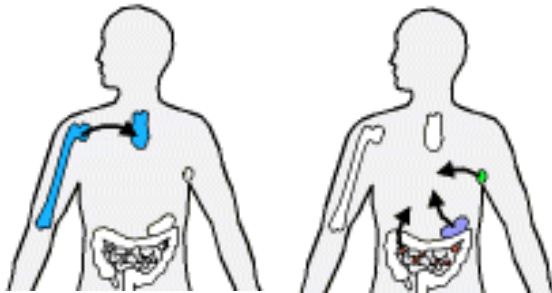
Omogna T-celler

Naiva T-celler

Effektor T-celler
Minnesceller

GammaDelta ($\gamma\delta$) T celler

Benmärg → Thymus → Vävnad



- Finns framför allt i skinn och tarm
- Betydligt färre V, D och J segment än i α/β T celler, men ändå viss variation

V δ 1⁺ celler

lipider
ytmolekyler på
stressade celler

V δ 2⁺ celler

fosfoantigener
från mikrober



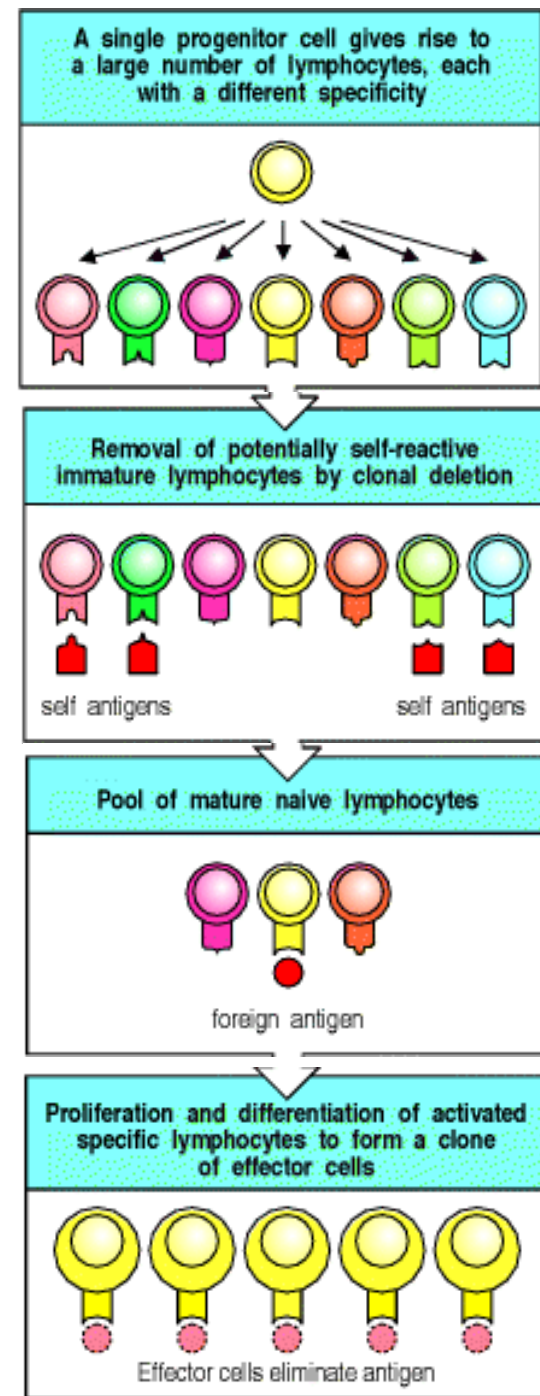
Snabb cytokin-
produktion och
cytotoxicitet

1. Den genetiska omkombineringen gör så att varje individ får en pool av B- och T-celler med receptorer som har olika antigenspecifitet

2. Självreaktiva celler elimineras under utvecklingen av cellerna.

3. Endast den B- eller T-cell som är specifik för visst främmande antigen aktiveras.

4. Den antigenspecifika cellen delar sig och ger upphov till en klon av celler med identisk antigenspecifitet.
= **klonal selektion**



Kom ihåg:

- Rekombination av genfragment, oprecis sammanfogning och kombination av två olika proteiner leder till B och T cells receptorer med många olika specificiteter
- Utvecklingen av B celler sker i benmärgen, och av T celler i benmärg och thymus
- Lymfocyter med förmåga att känna igen kroppsegna molekyler rensas bort
- Detta leder till tolerans mot den egna vävnaden