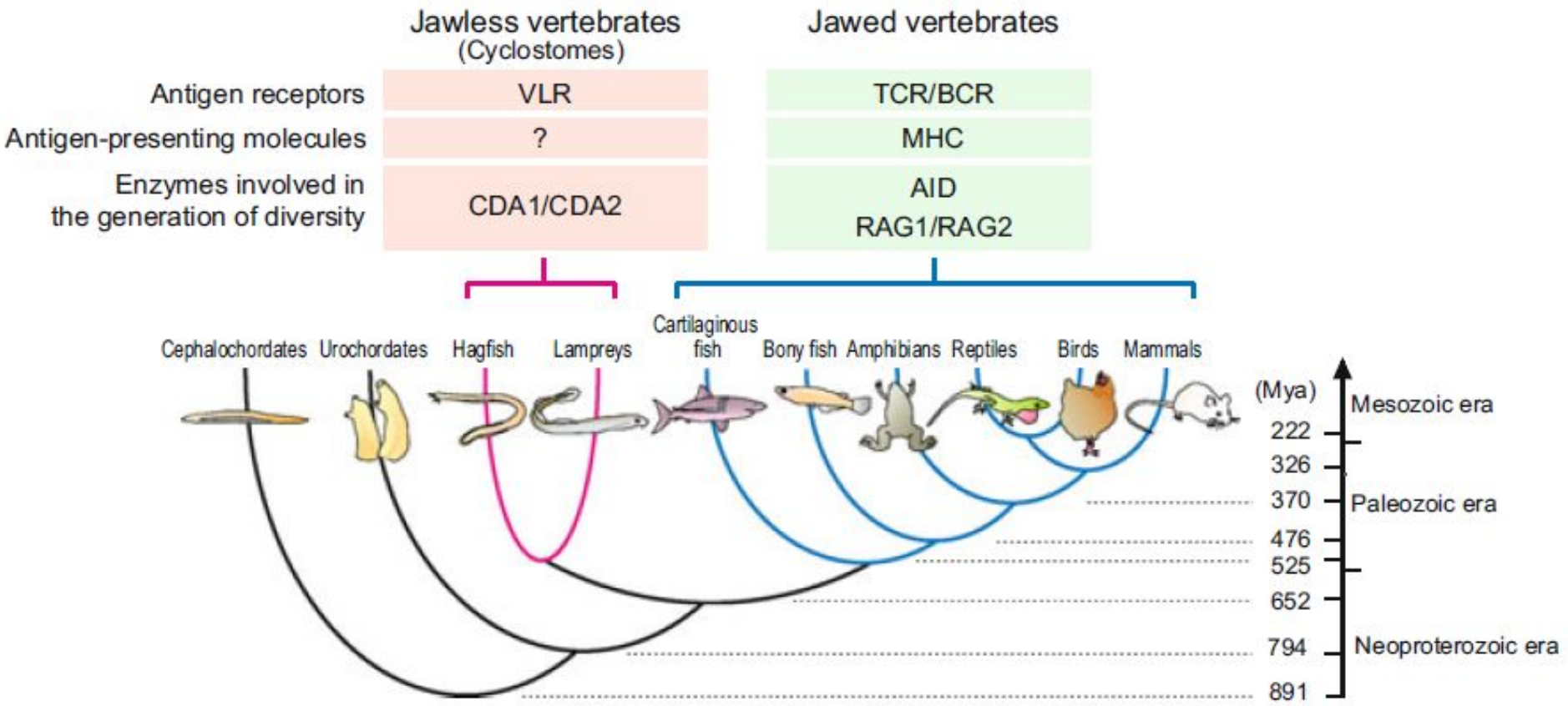
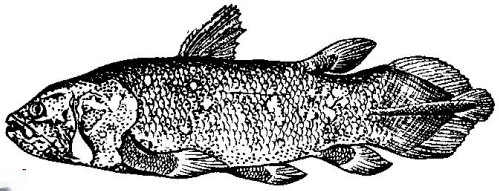
Эволюционная иммунология
Лекция 8«Альтернативный адаптивный иммунитет Круглоротых»

Шилов Е.С.

2 апреля 2018

Эволюция хордовых и их адаптивный иммунитет





land vertebrates

Lobe-finned bony fish

holostean bowfin

teleost rainbow trout

chondrostean sturgeon

Ray-finned bony fish

elasmobranchs

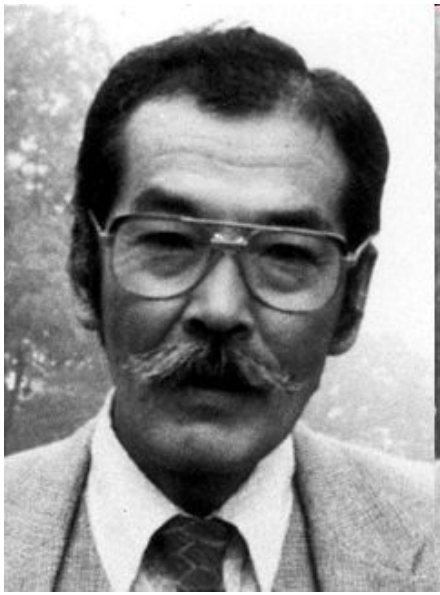
ray shark

skate

holocephali ratfish

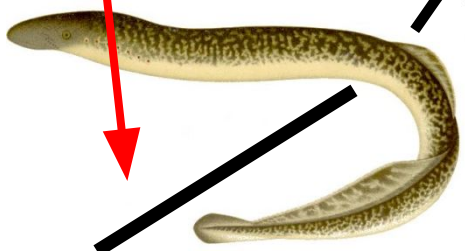
Cartilaginous fish

450 MYA



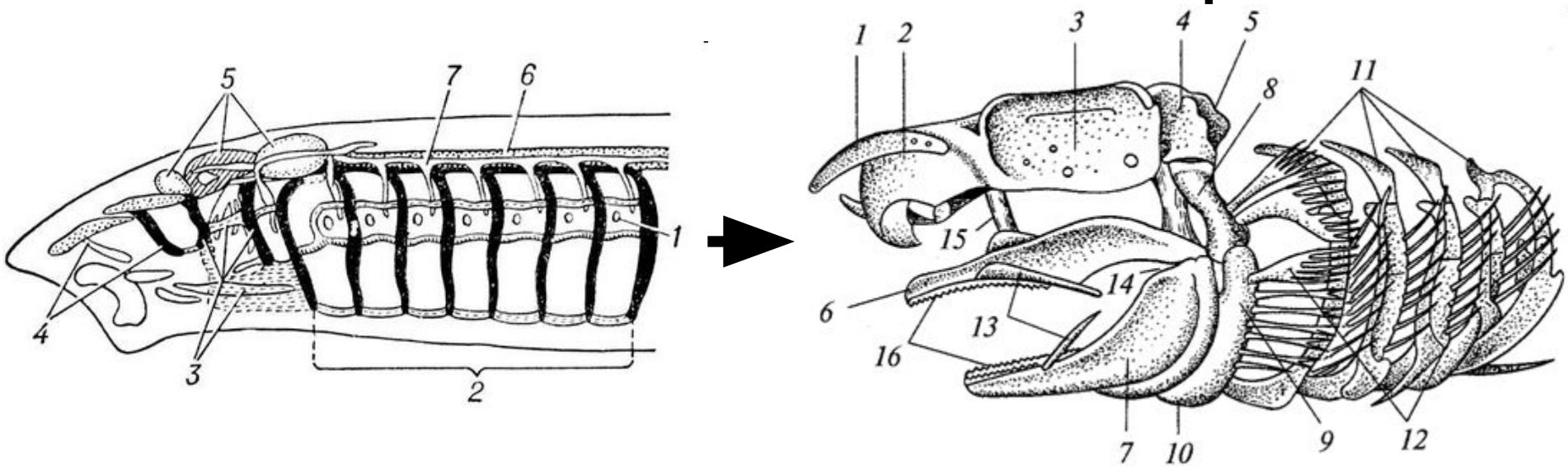
Susumu Ohno
1928-2000

Две дупликации генома

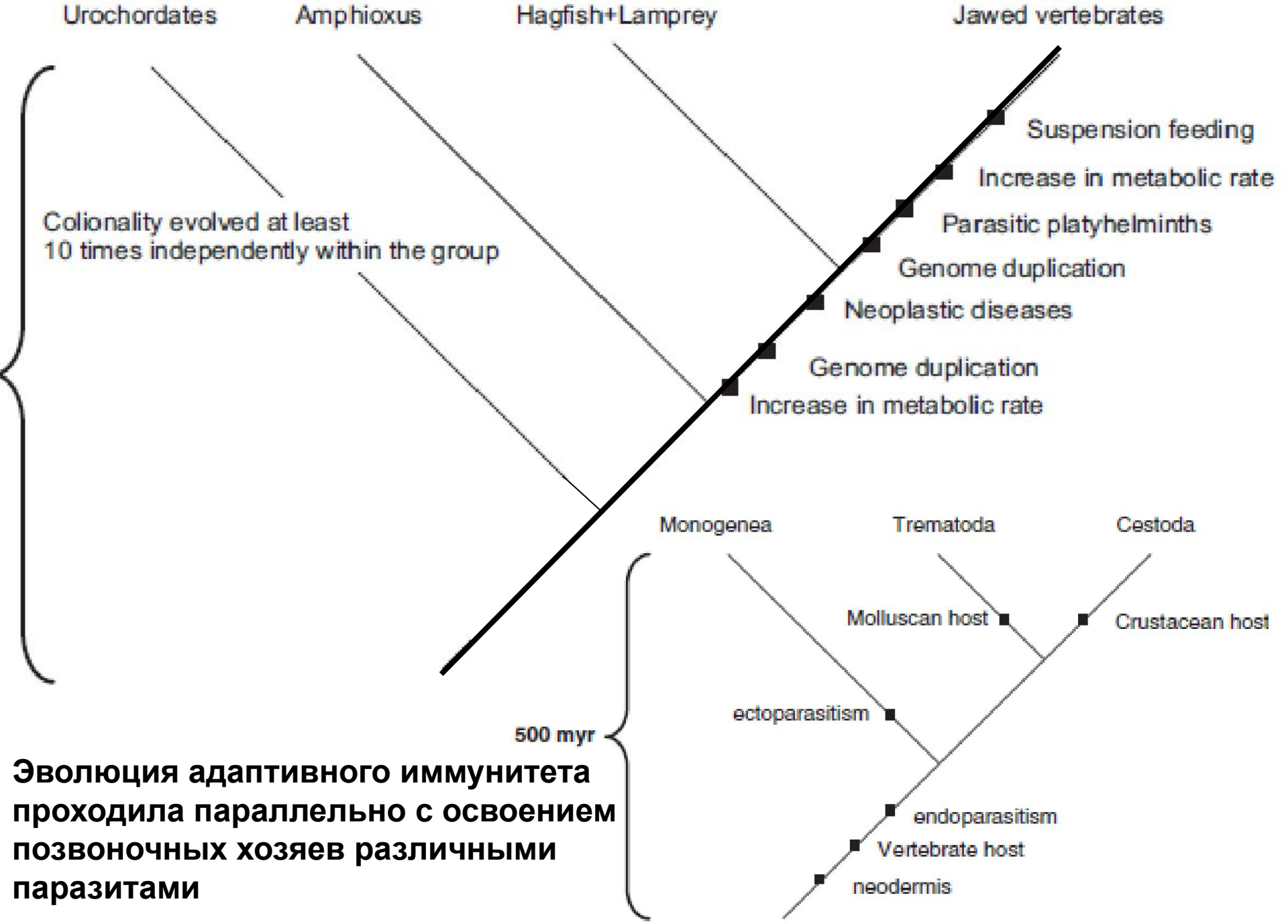


Появление антител, Т-клеточных рецепторов, молекул MHC I и II классов, классического пути активации комплемента

Возникновение челюстноротых



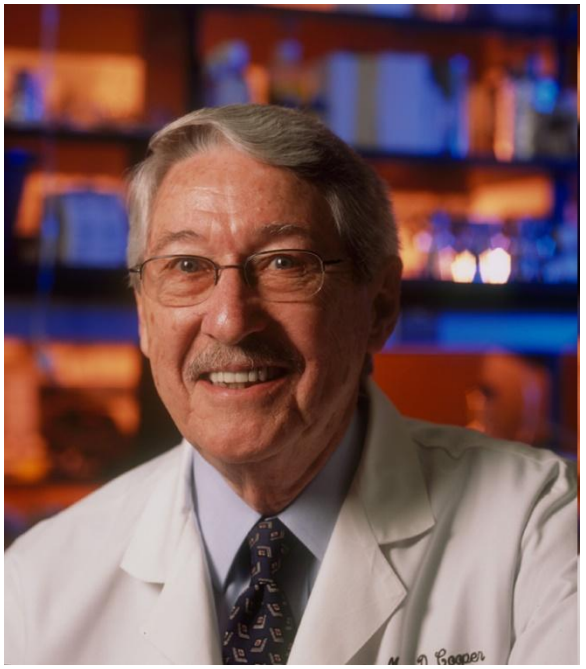
С возникновением челюстей на основе первой жаберной дуги наши предки получили возможность стать наиболее эффективными хищниками ордовика и занять верхние трофические уровни. Чем, видимо, не преминули воспользоваться разнообразные паразиты. Следует также помнить, что у первых челюстноротых (панцирных рыб) не было плавательного пузыря, и они перемещались по мутному дну, шагая на плавниках, что облегчало заражение рыб патогенами.



Эволюция адаптивного иммунитета проходила параллельно с освоением позвоночных хозяев различными паразитами

Открытие VLR в 2004

Zeev Pancer
1957-2014

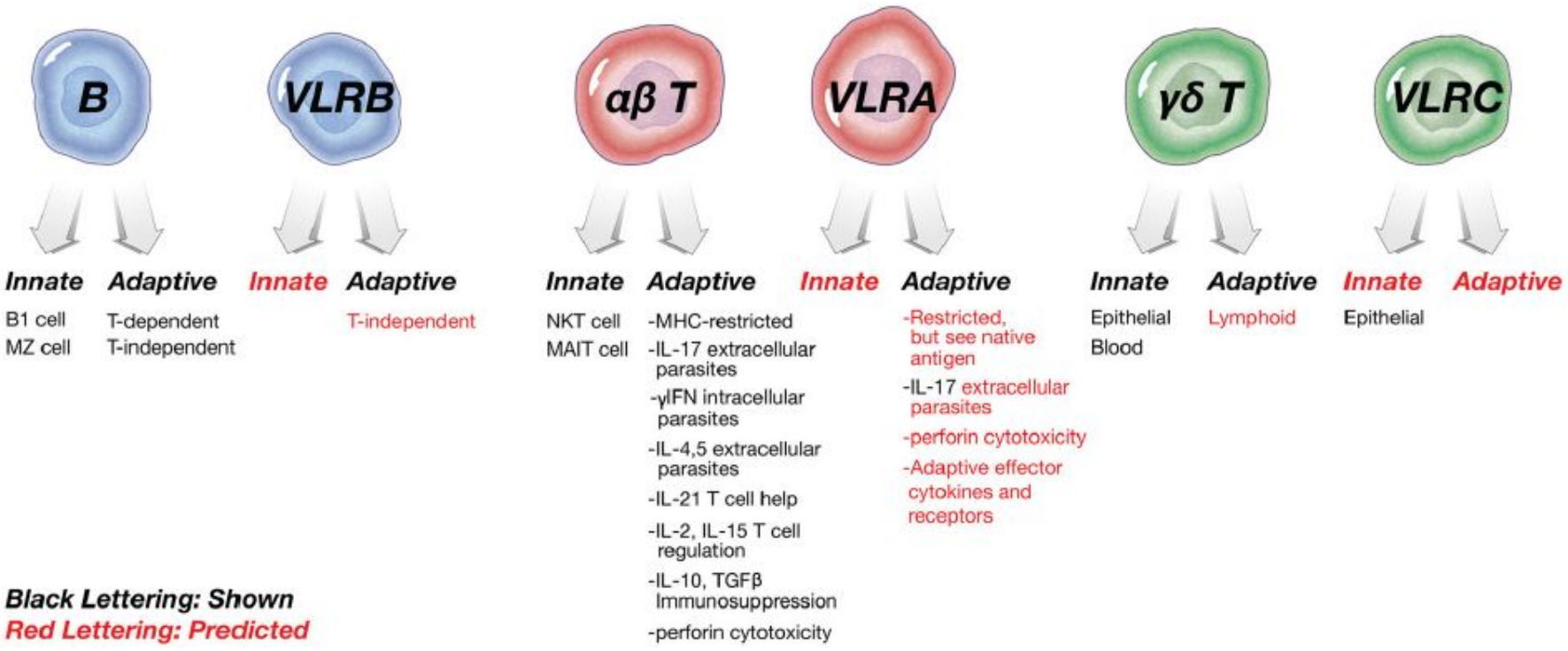


Max Cooper

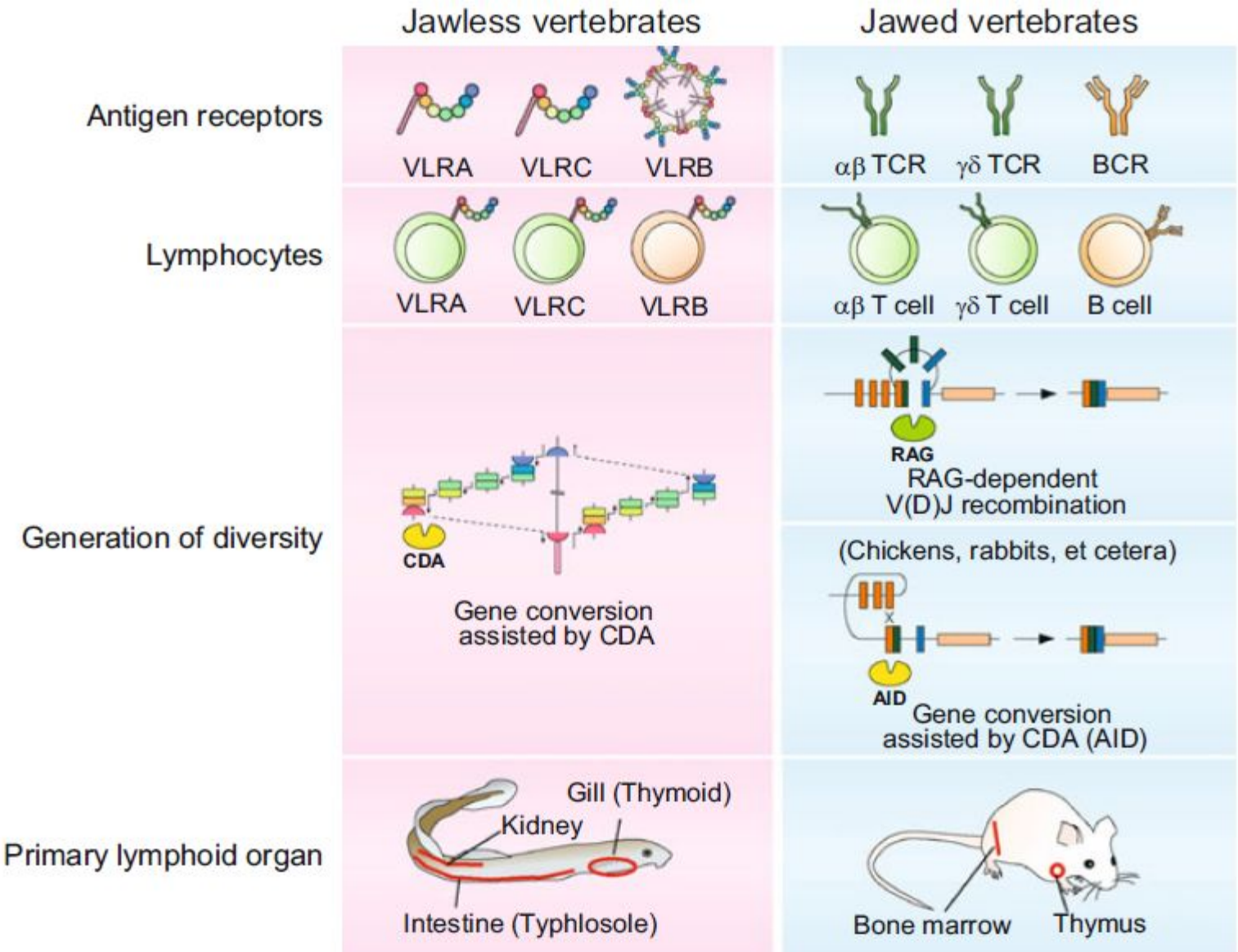
Somatic diversification of variable lymphocyte receptors in the agnathan sea lamprey

Zeev Pancer[1,2], Chris T. Amemiya[6], Götz R. A. Ehrhardt[1,5], Jill Ceitlin[7], G. Larry Gartland[1,4] & Max D. Cooper[1,2,3,4,5]

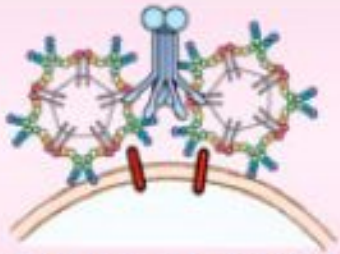
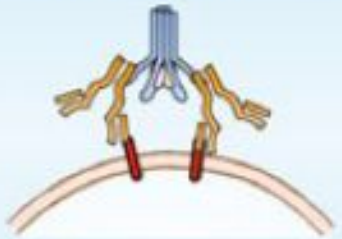
Типы лимфоцитов круглоротых



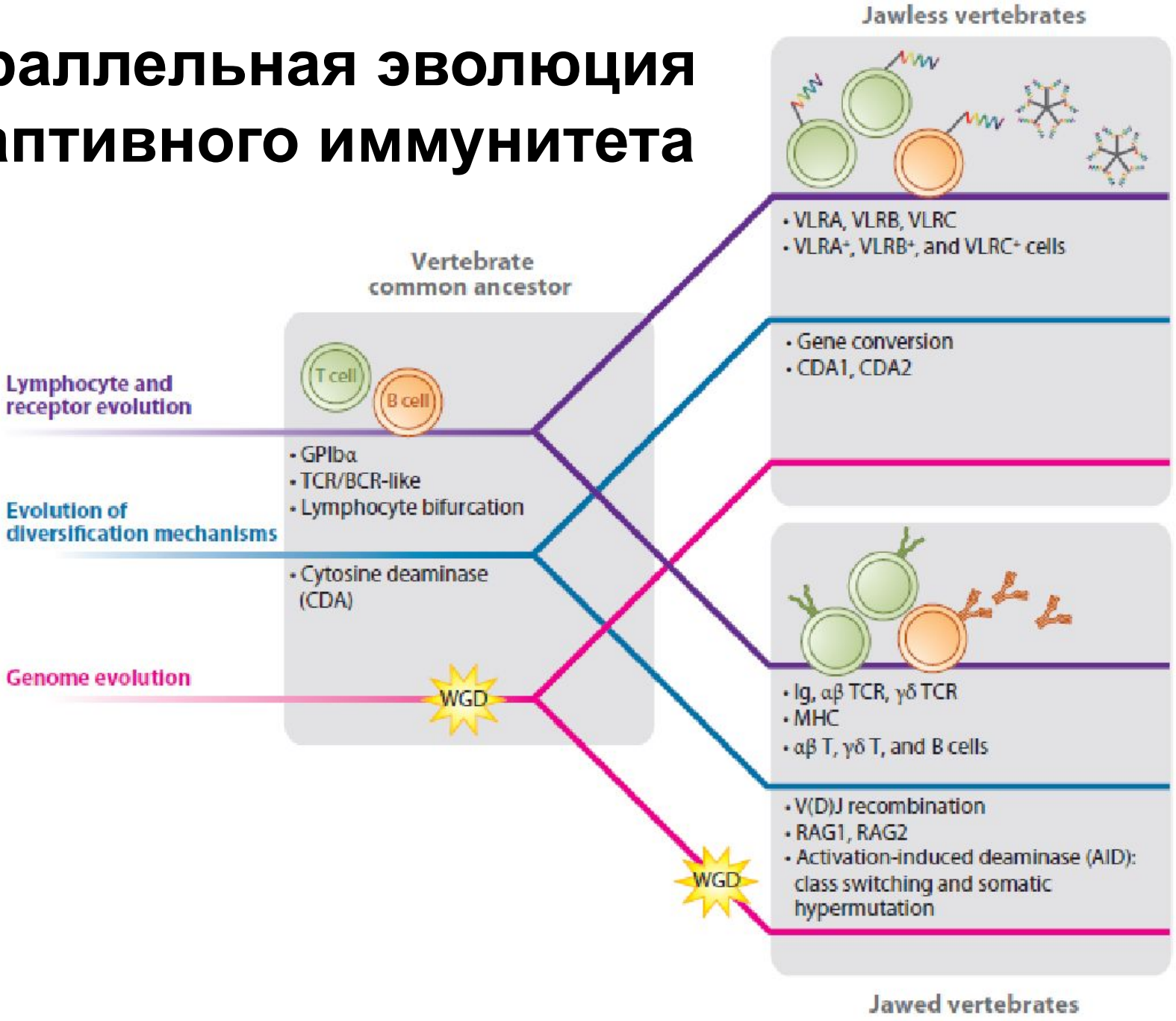
Общее сравнение лимфоцитов круглоротых и челюстноротых



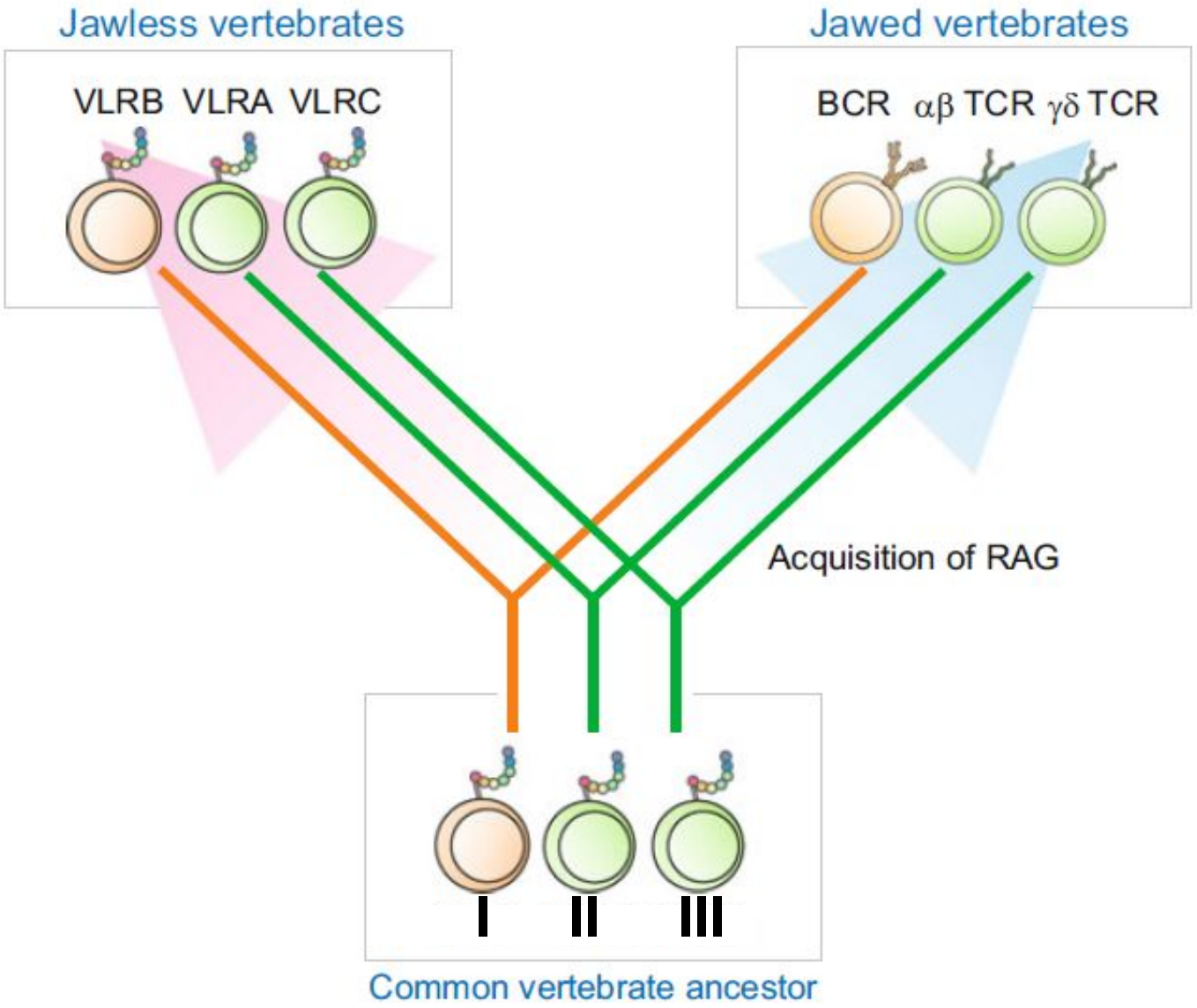
Общее сравнение VLR круглоротых и вариабельных рецепторов челюстноротых

Structure of antibody	 Octamer or decamer	 Monomer, dimer and pentamer
Complement activation	 VLRB-dependent cytolysis	 Immunoglobulin-dependent cytolysis
Antigen presentation	?	 APC expressing MHC molecules

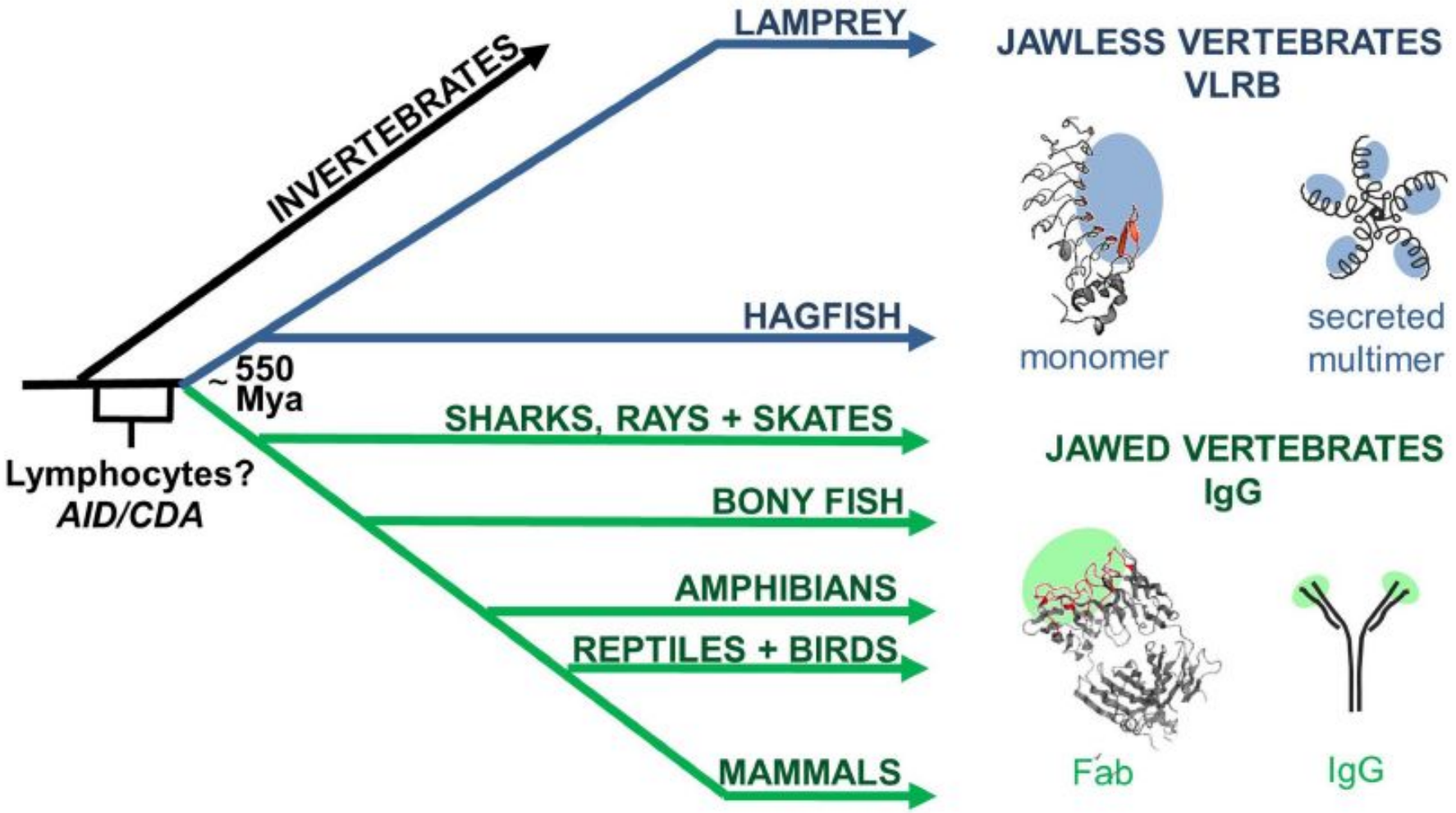
Параллельная эволюция адаптивного иммунитета



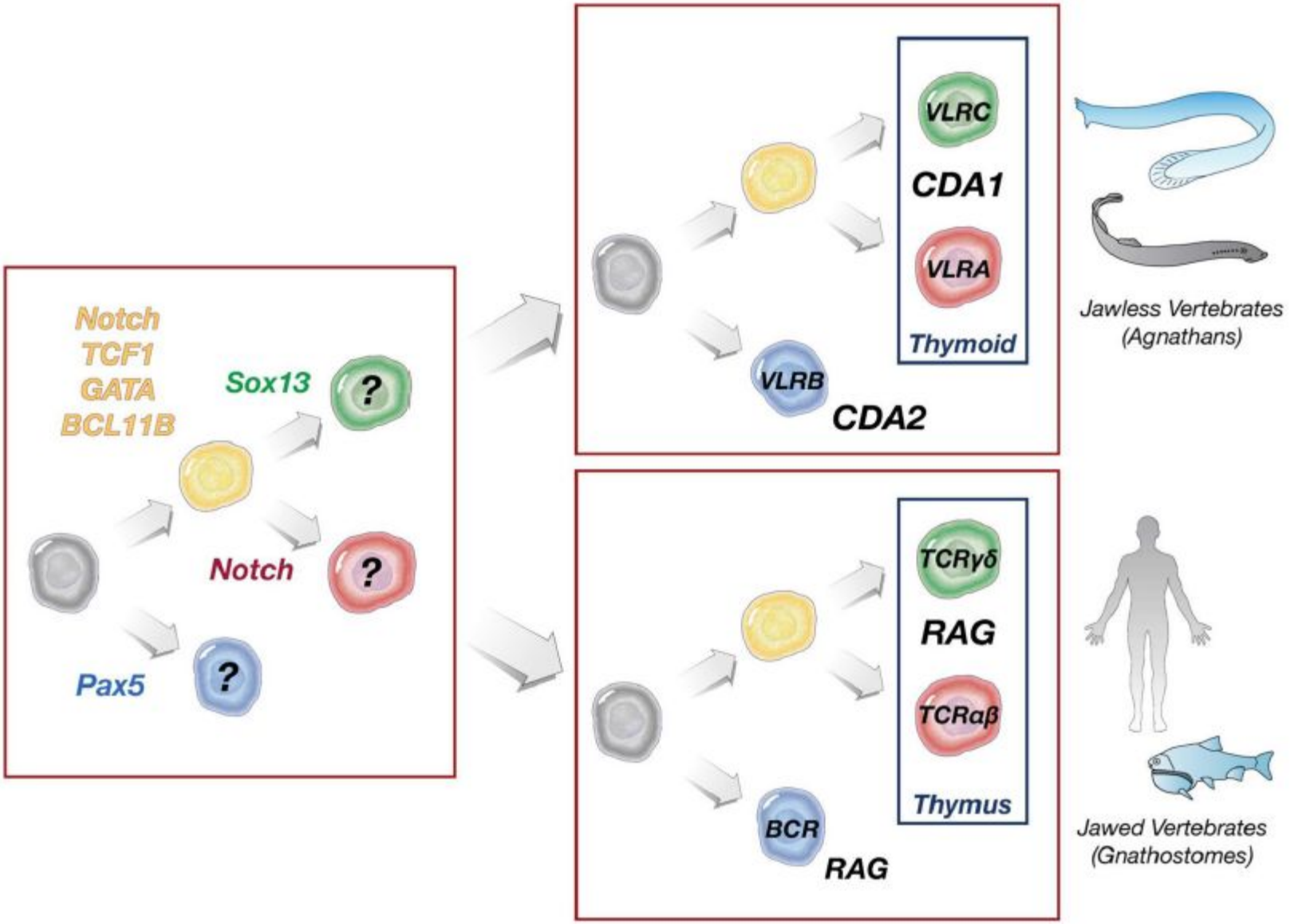
У общего предка позвоночных были дифференцированы аналоги B- и T- лимфоцитов



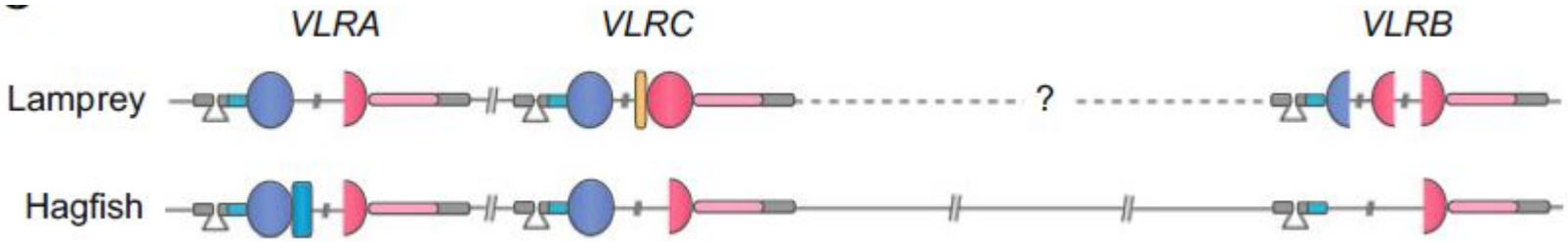
Вариабельные рецепторы лимфоцитов круглоротых связывают антигены



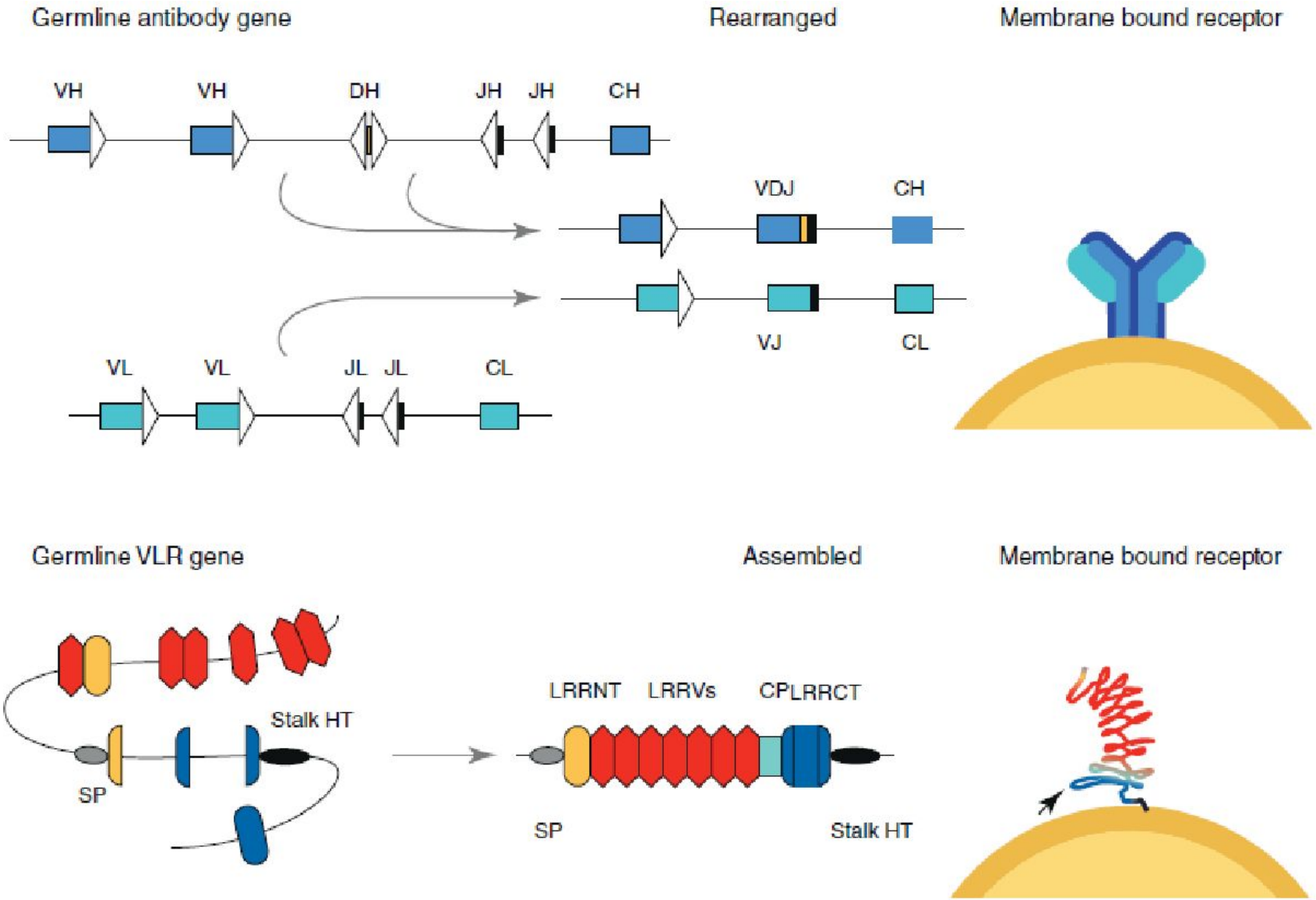
Параллельная эволюция адаптивного иммунитета



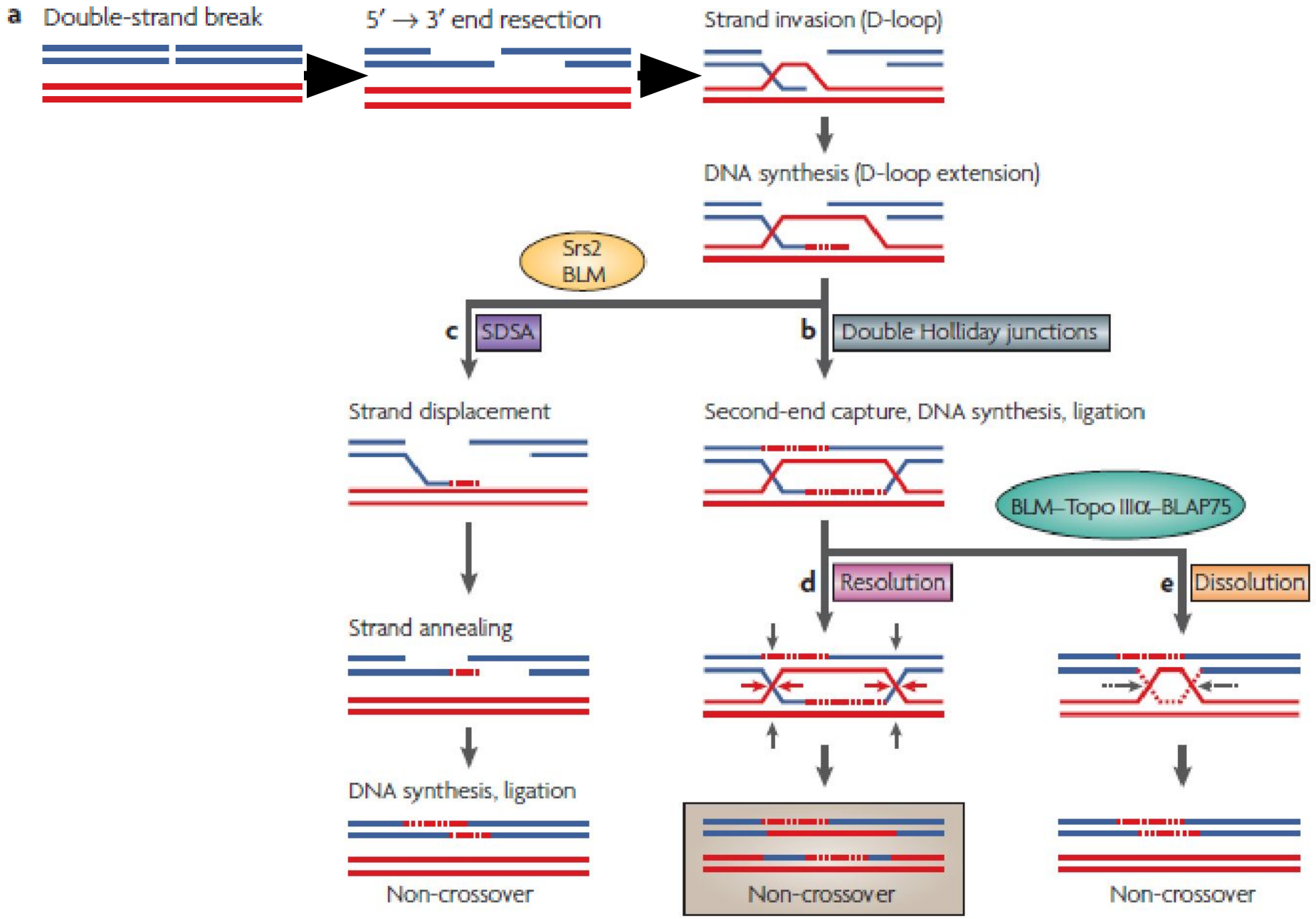
Гены LRR-содержащих вариабельных рецепторов круглоротых находятся вместе



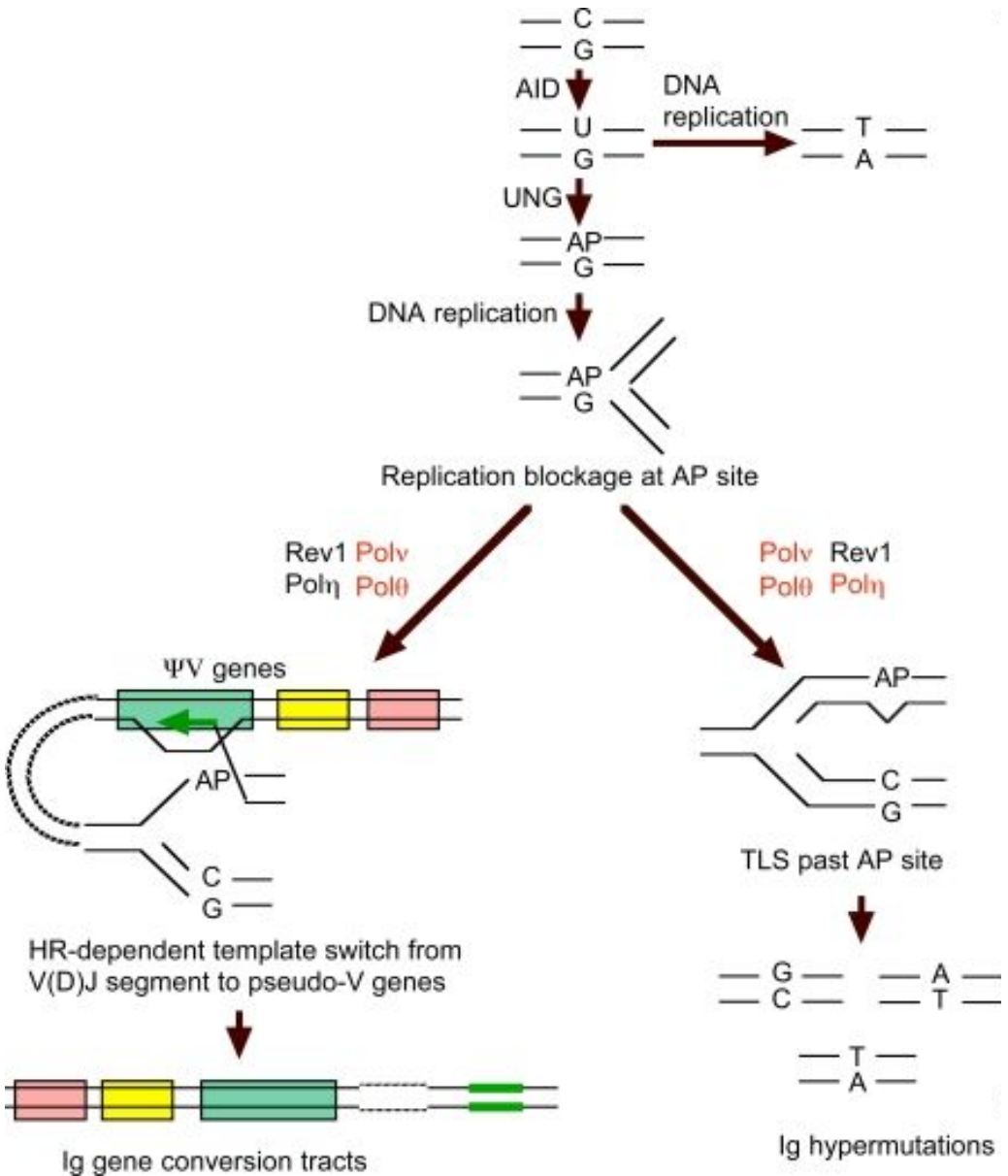
VLR подвергаются генетической конверсии



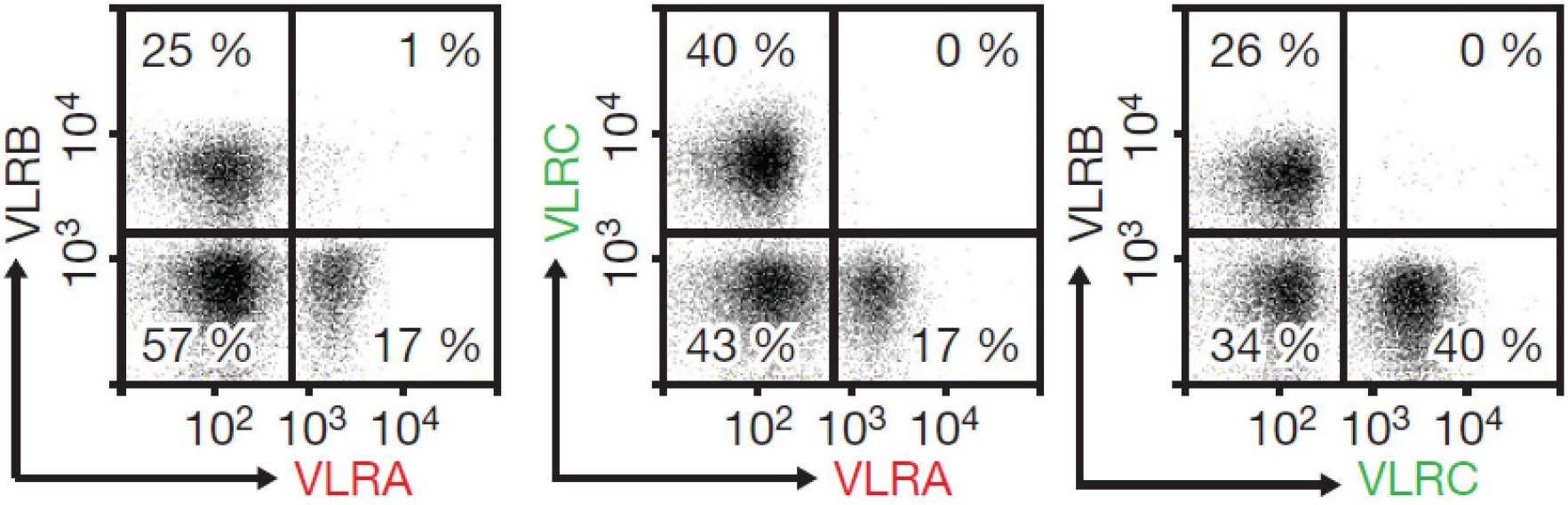
Молекулярная схема генетической конверсии

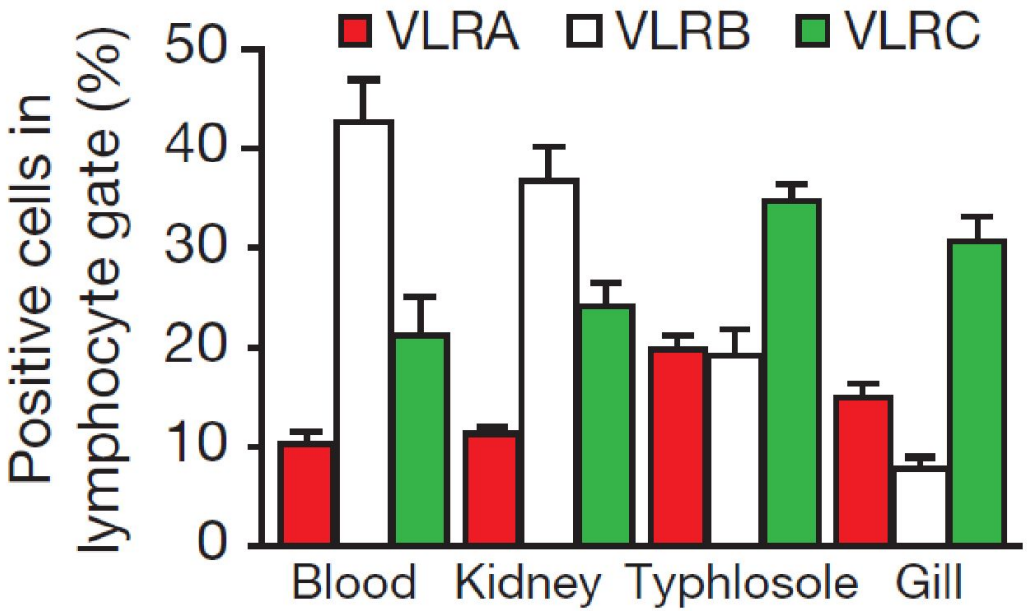


Конверсия иммуноглобулиновых генов



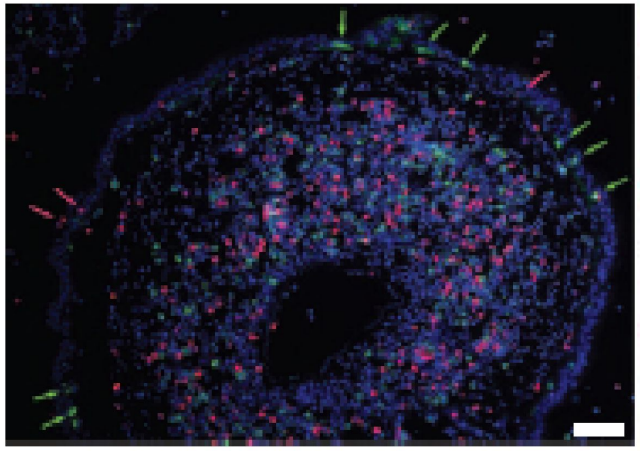
Три типа VLR-несущих клеток



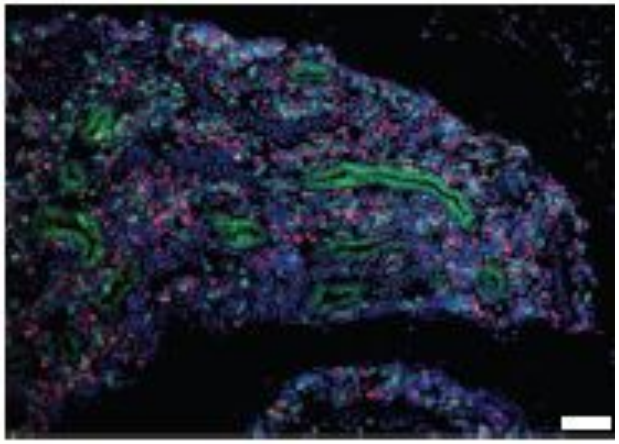


Распределение VLRA и VLRC лимфоцитов в тканях

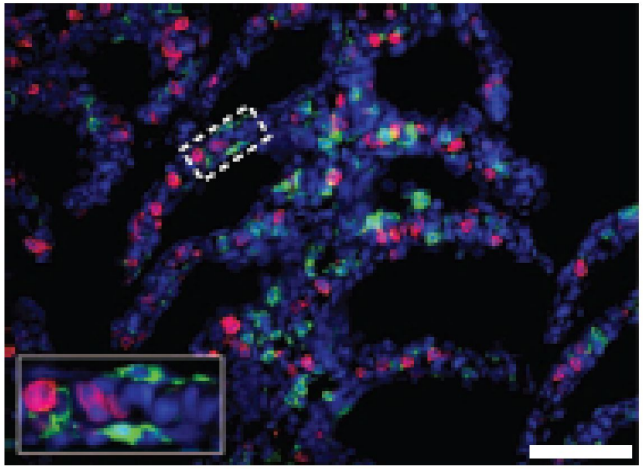
Тифлозоль



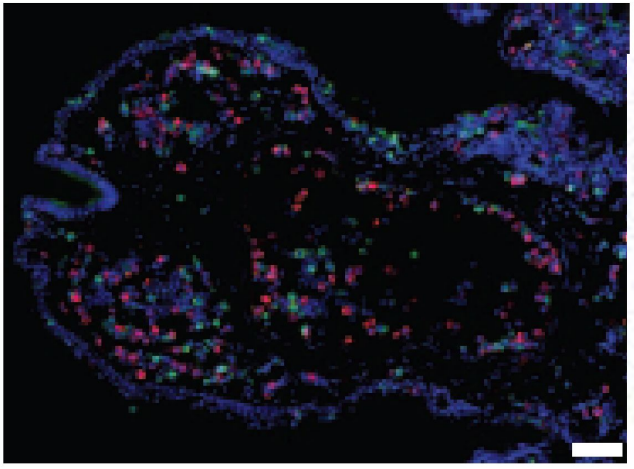
Почка



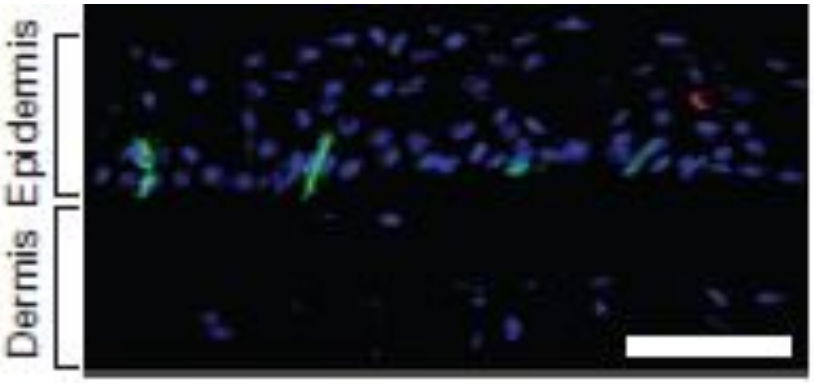
Жабра

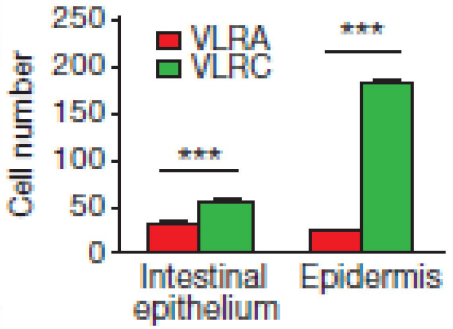


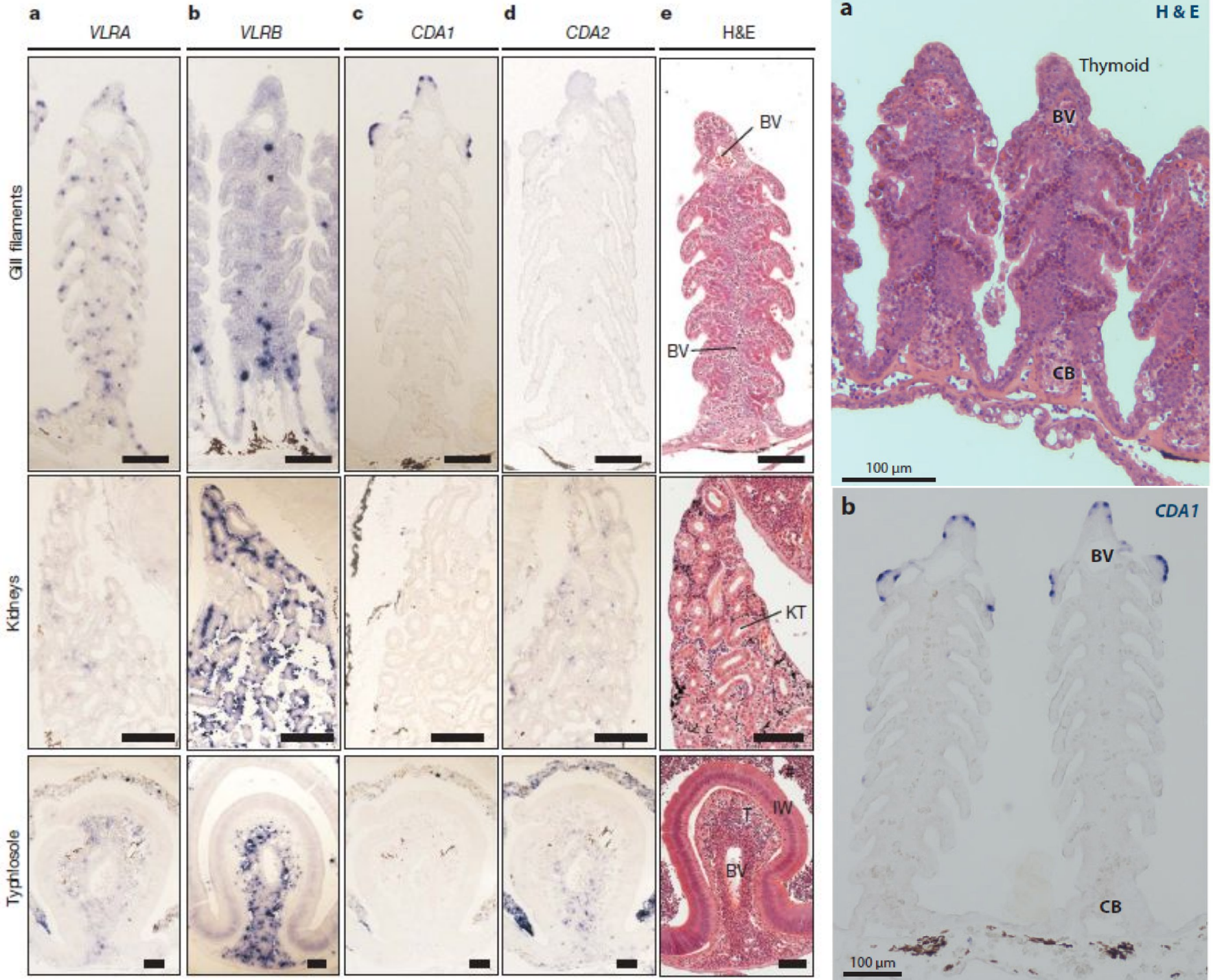
Подглоточная складка

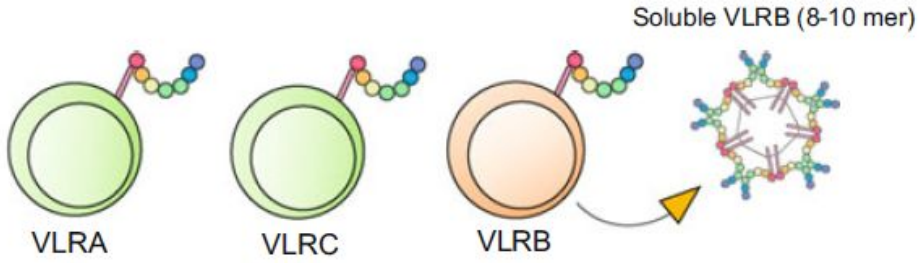


Кожа



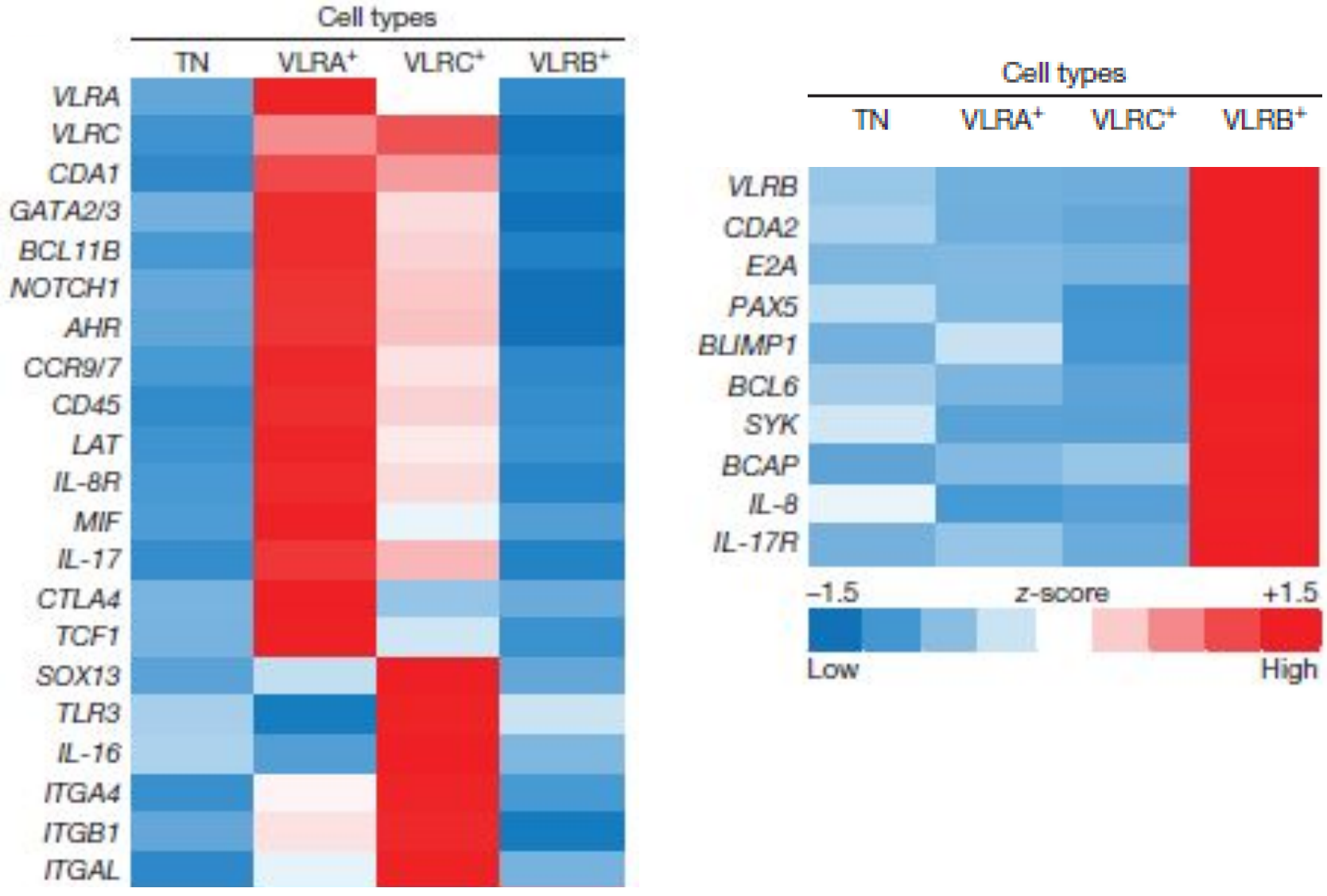



a
VLRA
b
VLRB
c
CDA1
d
CDA2
e
H&E
Gill filaments
Kidneys
Typhlosole
BV
BV
KT
T
IW
BV
a
H & E
Thymoid
BV
CB
100 µm
b
CDA1
BV
CB
100 µm

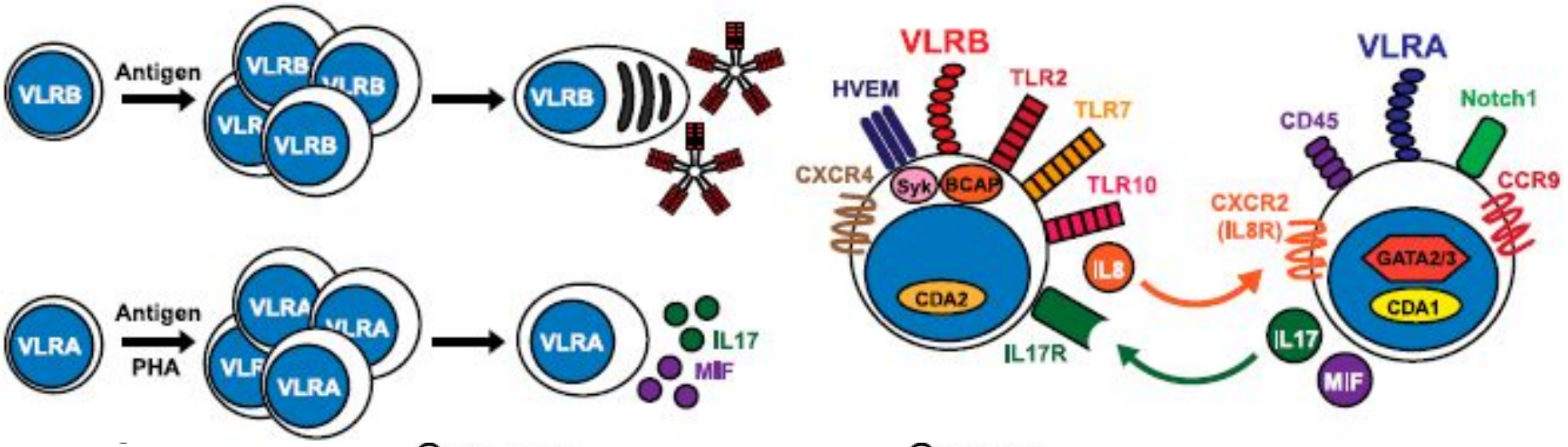


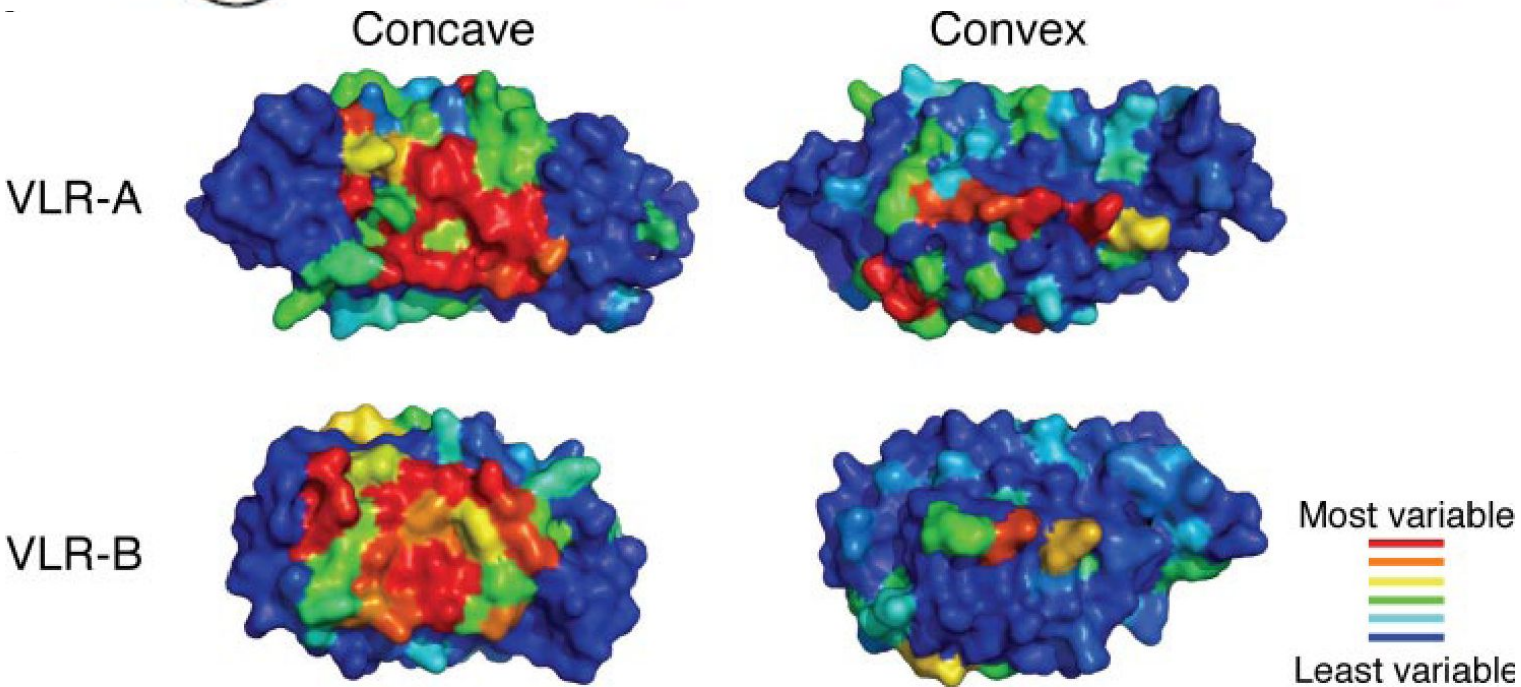
Immune function	Cellular immunity		Humoral immunity
Sites of development	Thymoid		Hematopoietic organ
Response to PHA	Yes		No
Response to poly I:C		Strong	Weak
Tissue distribution	Blood	Blood, Epithelium (skin, intestine)	Blood, intestine/typhlosole
Receptor diversity	High	High, but limited in skin	High
Enzymes involved in the generation of diversity	CDA1		CDA2
Cytokines	MIF, IL-17	IL-16, IL-17	IL-8
Cytokine receptors	IL-8R		IL-17R
Transcription factors	GATA2/3, TCF1	SOX13	BLIMP-1 BCL6, PAX5, E2A
Signaling molecules	LAT		BCAP, Syk
Cell surface molecules	NOTCH, AHR, CCR9/7, CD45, CTLA4	TLR3, ITGA4, ITGB1, ITGAL	

Профили экспрессии лимфоцитов миноги

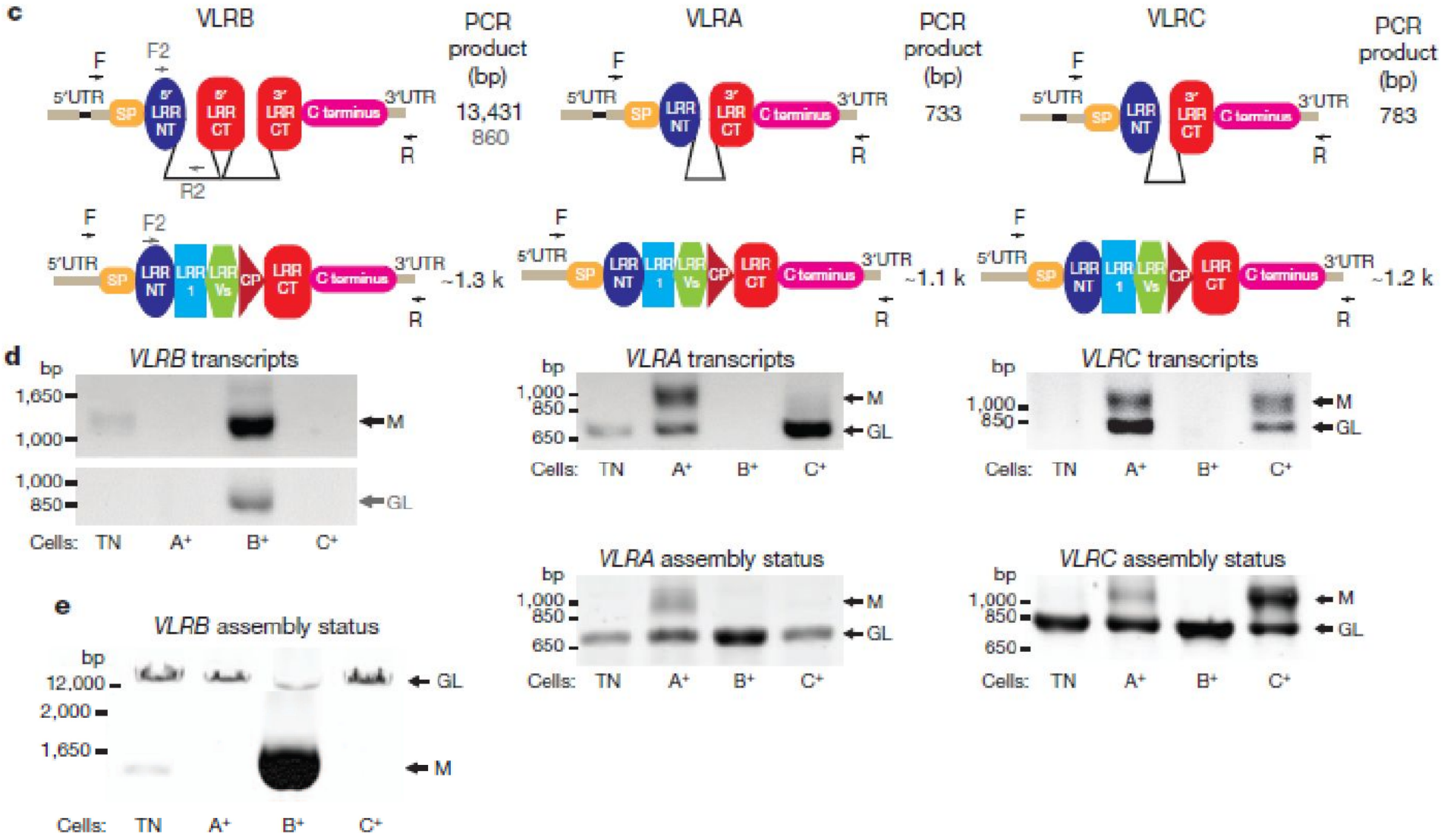


Популяции лимфоцитов круглоротых

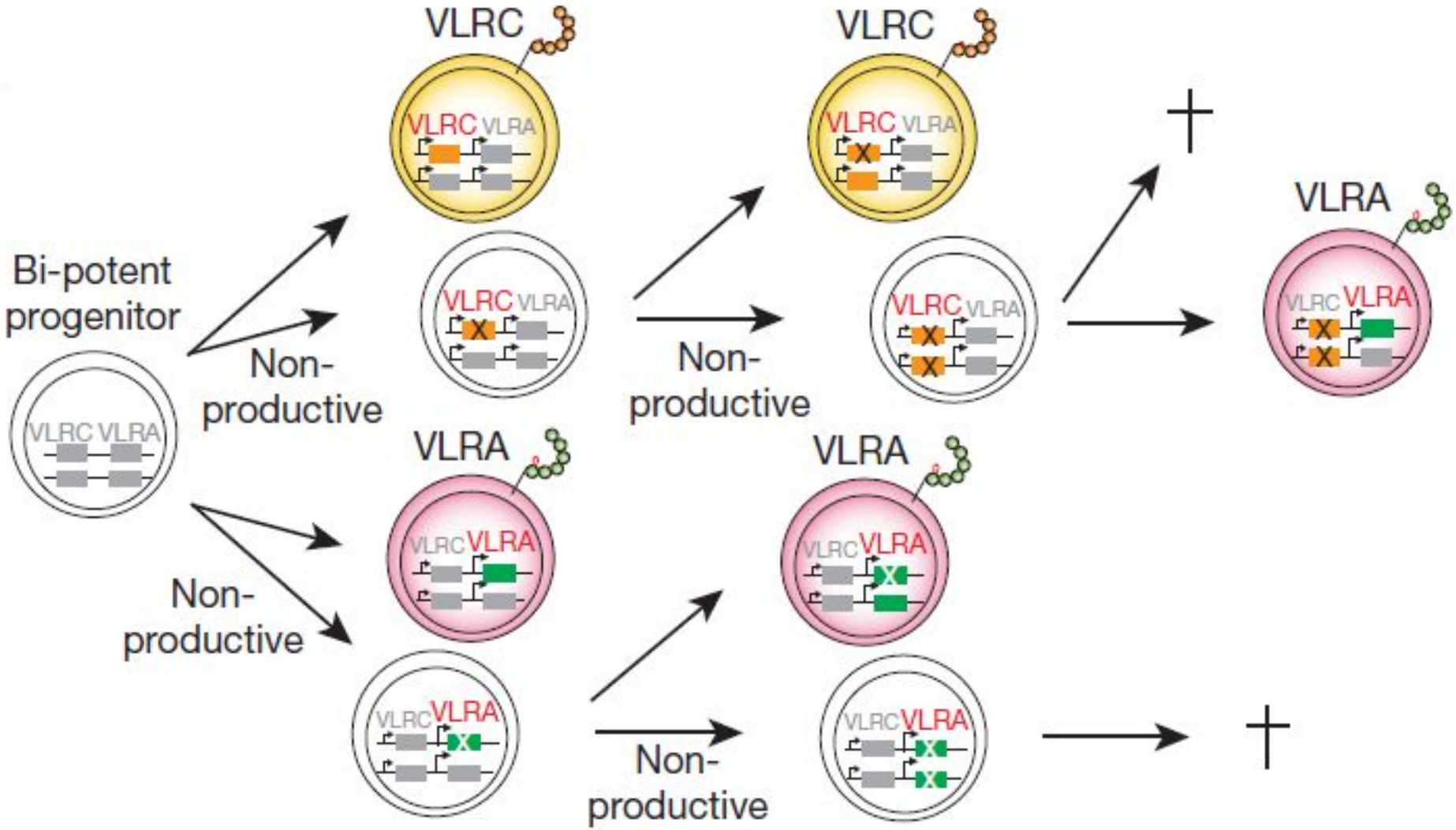




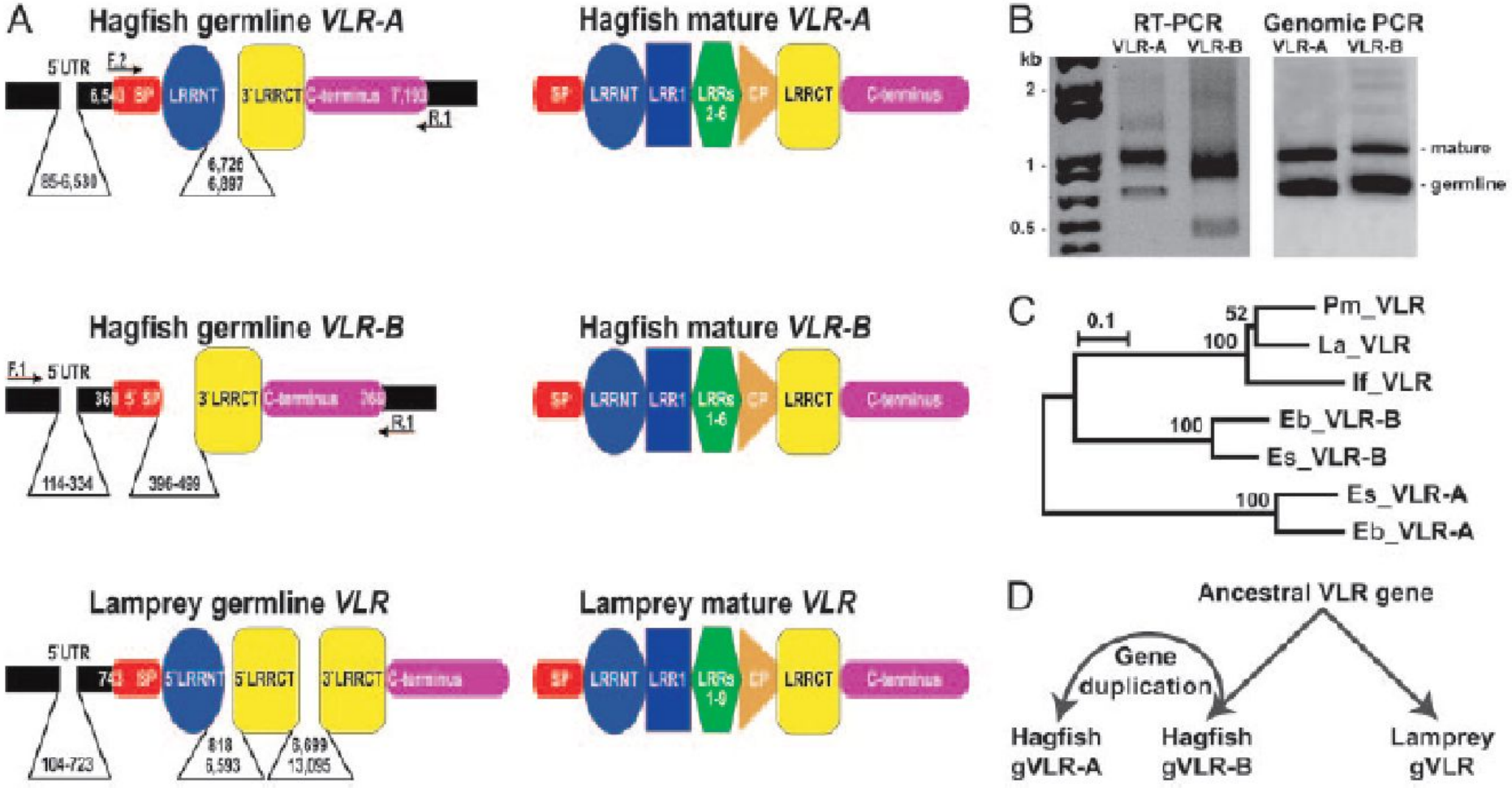
Одновременная экспрессия VLRA и VLRC на уровне мРНК



Дифференцировка лимфоцитов миног

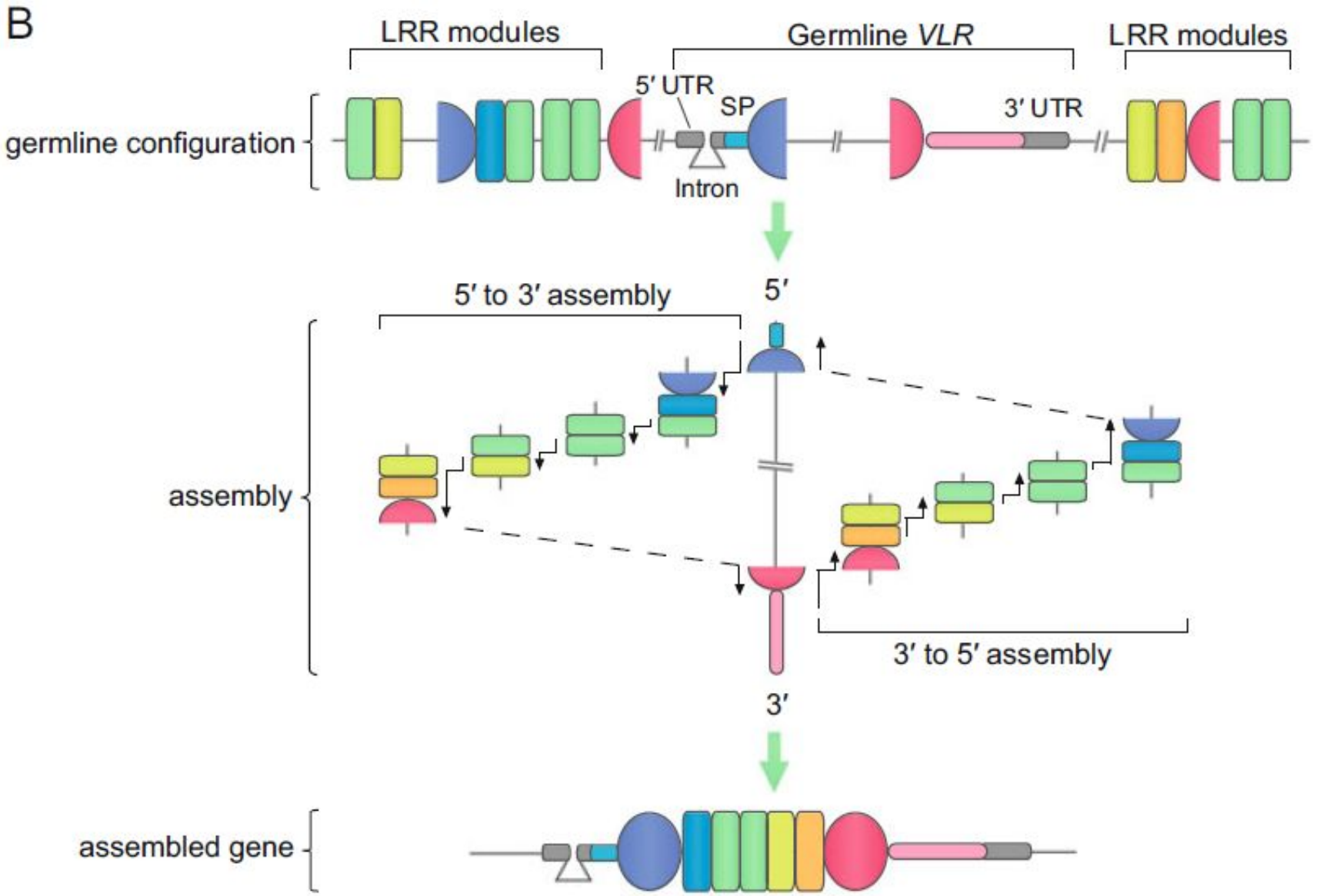


Генерация разнообразия VLR

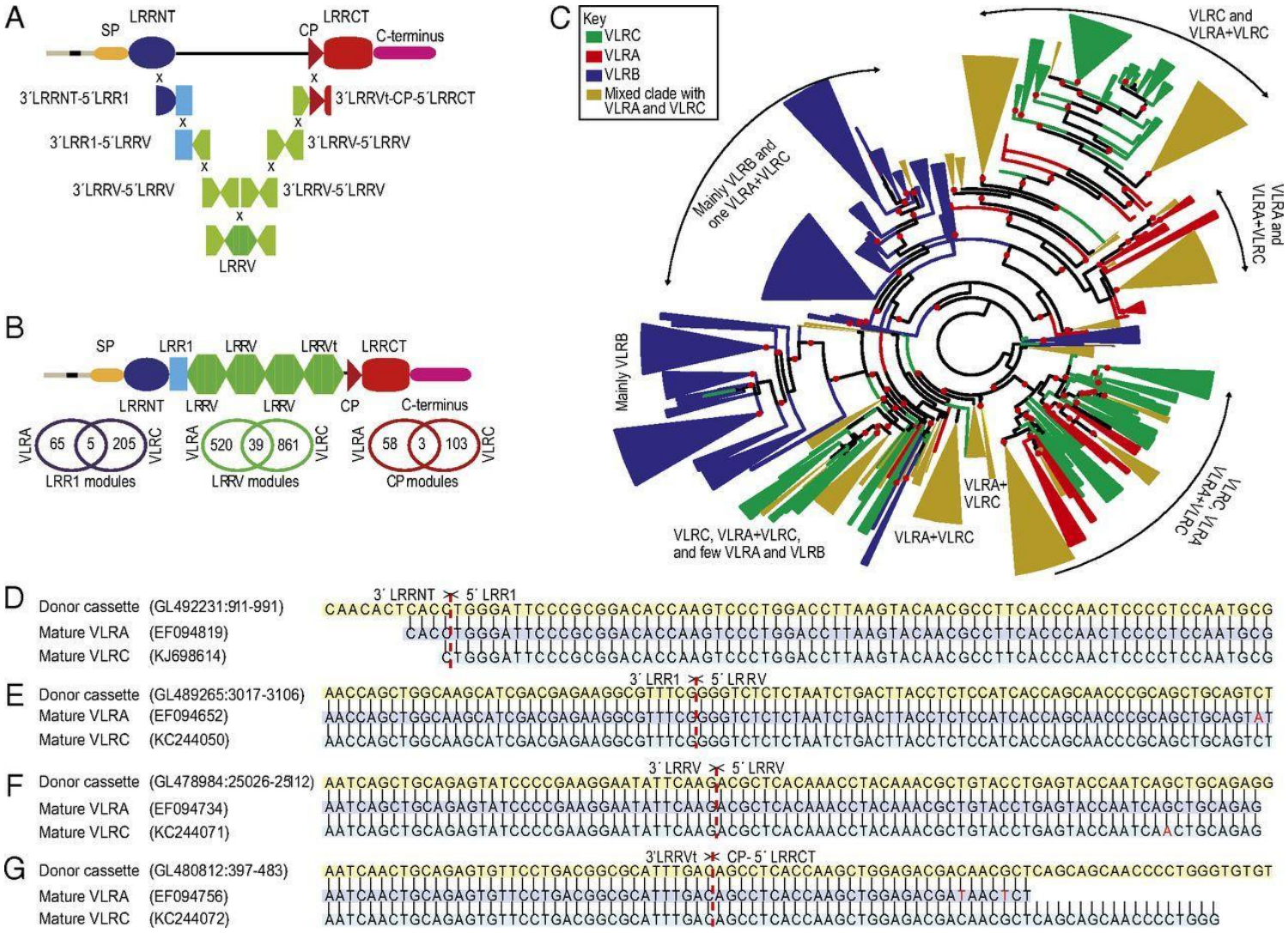


Лейциновый повтор имеет последовательность XLXXLXXLXLXXNXLXXLPXXXFX

Генерация разнообразия VLR



VLRA и VLRC используют одни и те же элементы кассет генов

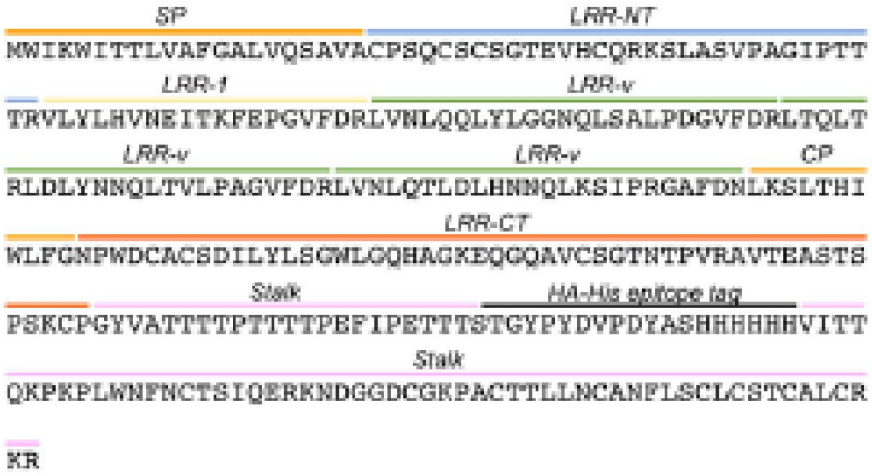


Геномная организация локуса VLRA/VLRC

Характеристики первых VLR к лимфоцитарным антигенам человека

Screening results of monoclonal VLR antibodies to PBMCs

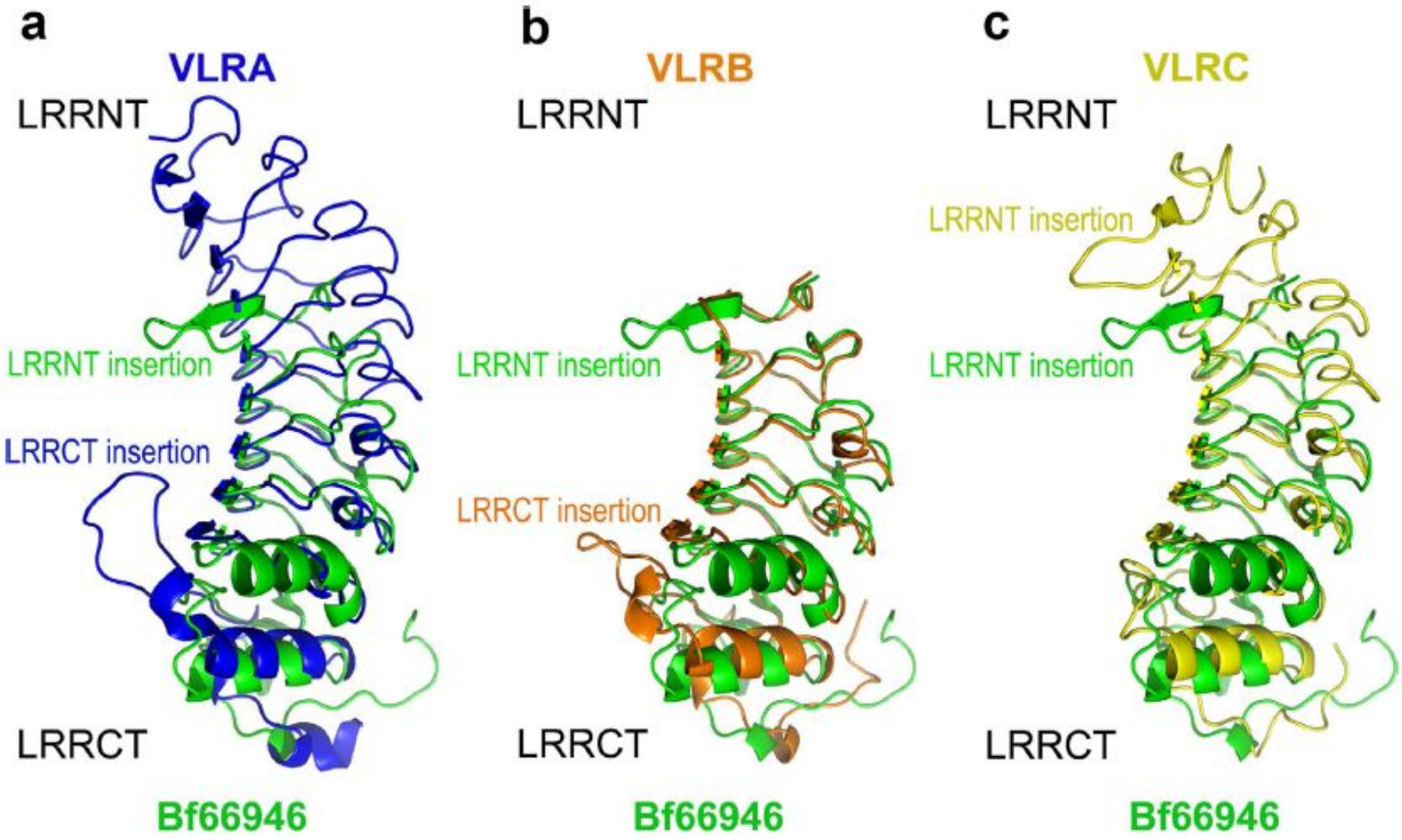
VLR clone	T cells	B cells	non B/T cells	monocytes
VLR6	+	–	–	–
VLR18	+	+	+	–
VLR25	+	+	+	–
VLR32	+	–	–	–
VLR33	+	–	+*1*	–
VLR37	+	–	+*1*	–
VLR73	+	–	+*1*	–
VLR87	+	+	+	–
VLR97	+	–	–	–
VLR99	–	–	–	+
VLR109	+	–	+*1*	–
VLR139	+	+	+	–

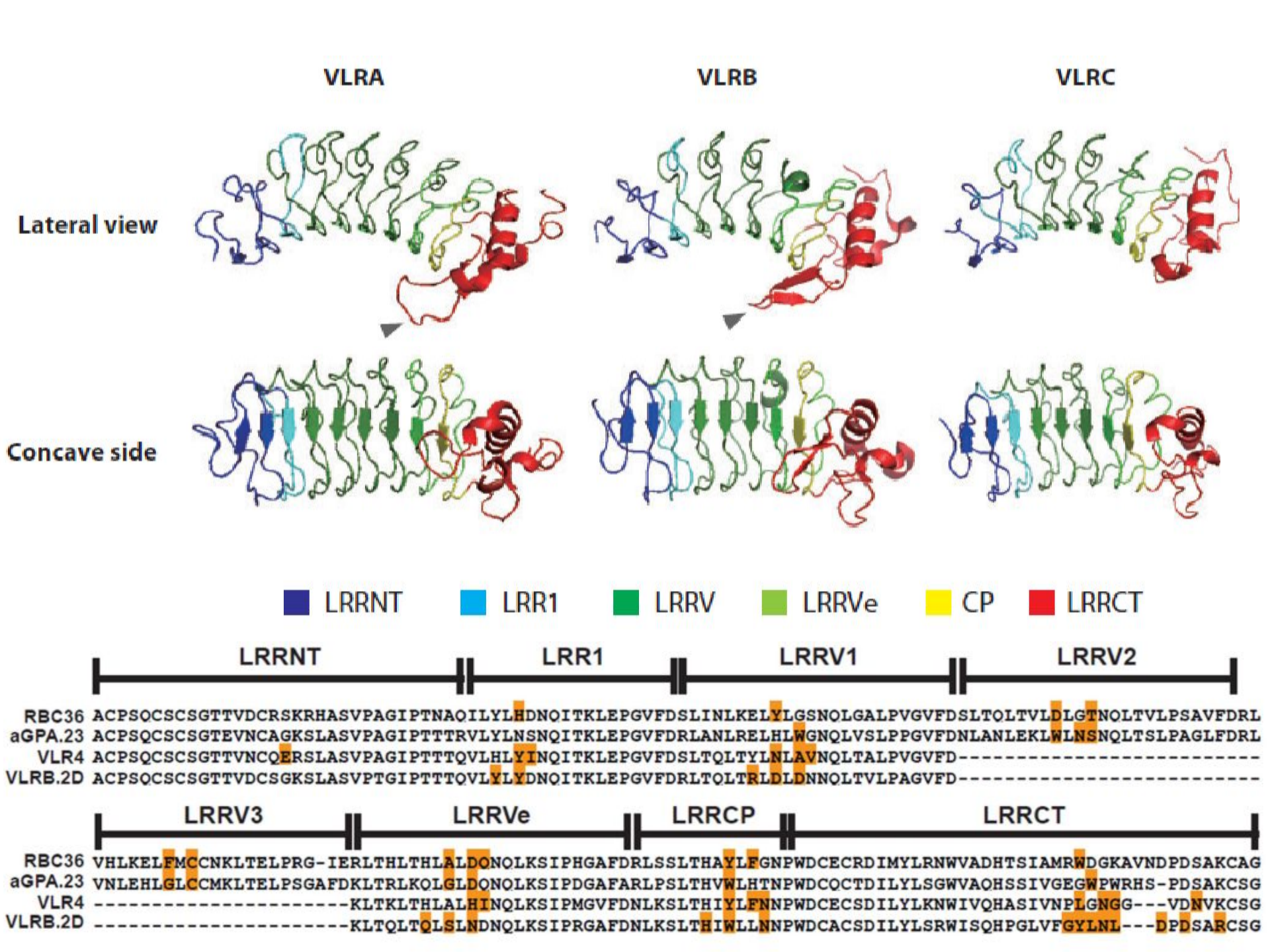


T cells: $CD3^+$, B cells: $CD19^+$, non B/T cells: $CD3^-/CD19^-$, monocytes identified by FSC/SSC profile.

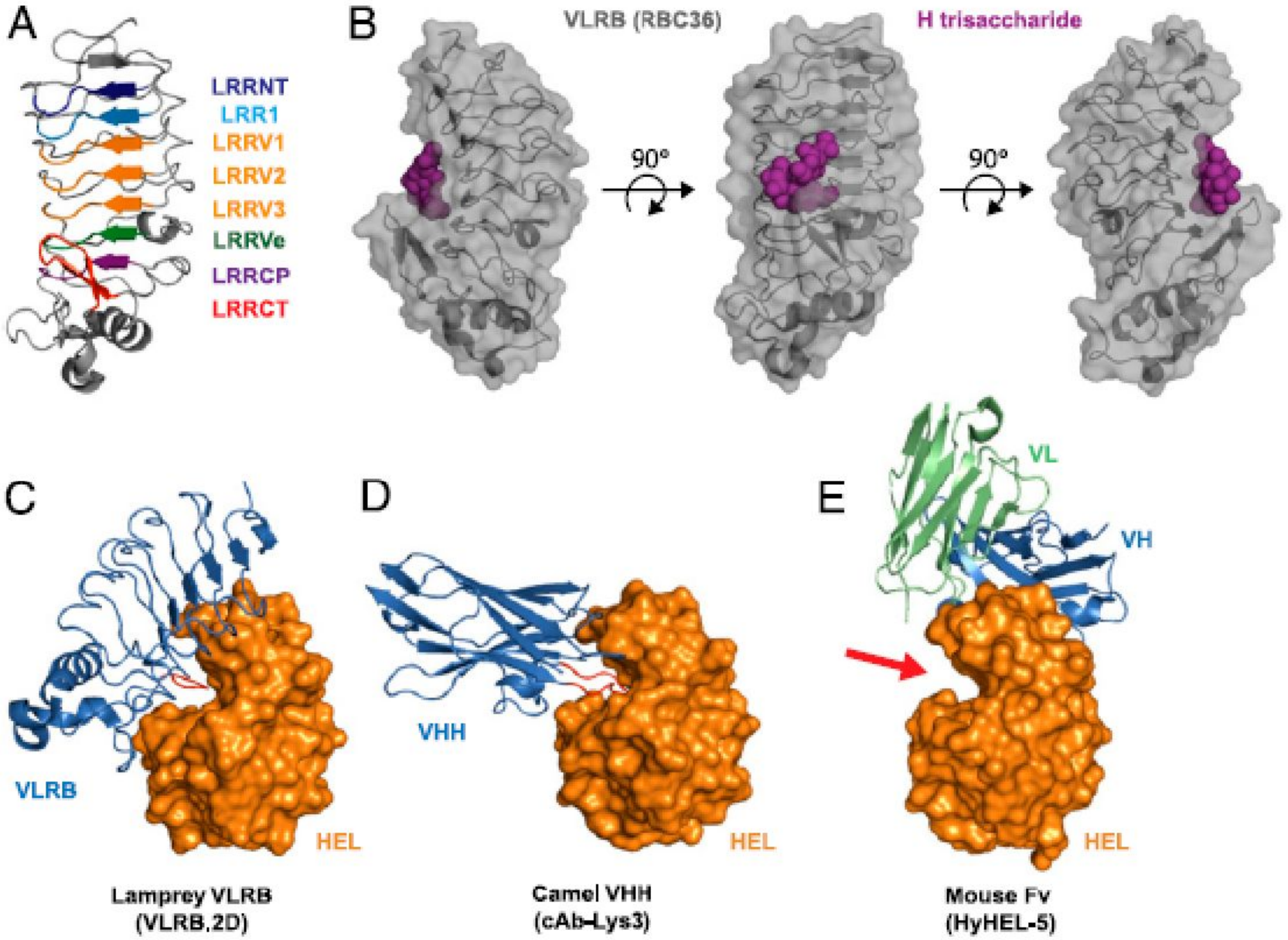
1. indicates partial staining of the cell population.

Характер связывания антигена

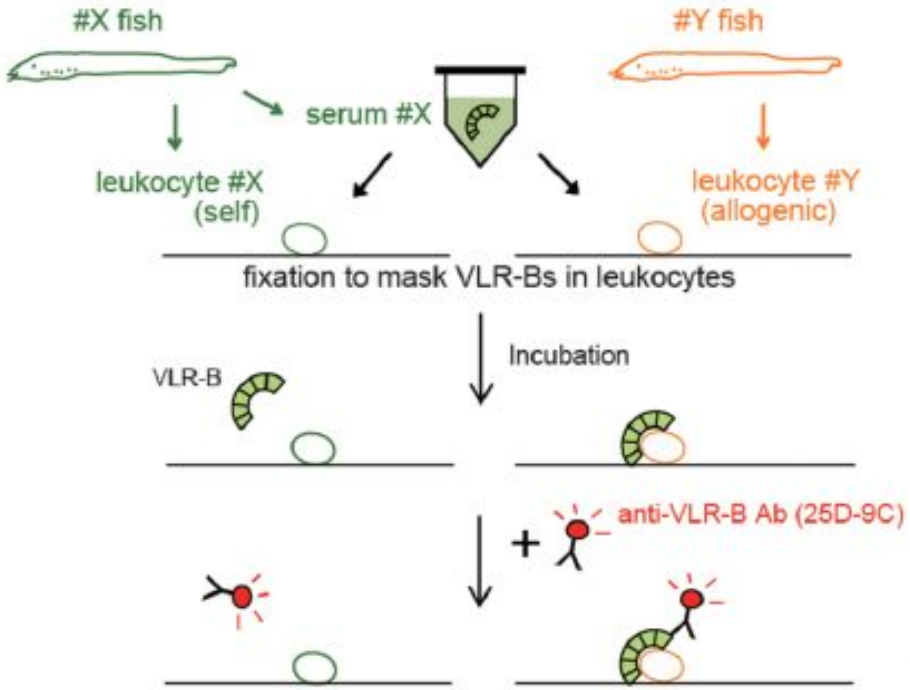


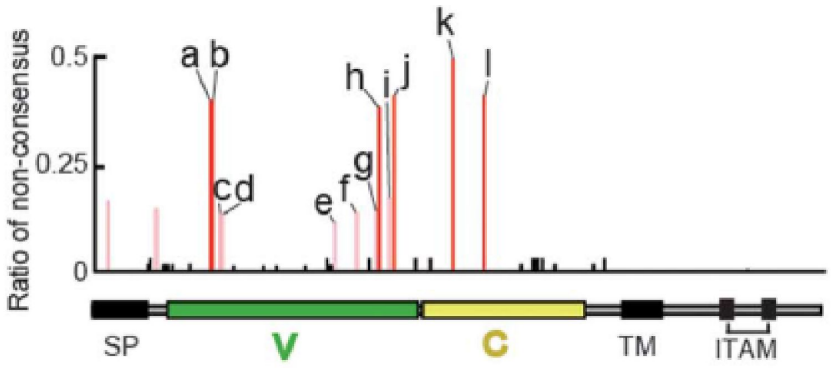

VLRA
VLRB
VLRC
Lateral view
Concave side
LRRNT
LRR1
LRRV
LRRVe
CP
LRRCT
LRRNT
LRR1
LRRV1
LRRV2
RBC36 ACPSQCSCSGTTVDCRSKRHASVPAGIPTNAQILYLHDNQITKLEPGVFDSLINLKELYLGSNQLGALPVGVFDSLTQLTVLDLGTNQLTVLPSAVFDRL
aGPA.23 ACPSQCSCSGTEVNCAGKSLASVPAGIPTTTRVLYLNSNQITKLEPGVFDRLANLRELHLWGNQLVSLPPGVFDNLANLEKLWLNSNQLTSLPAGLFDRL
VLR4 ACPSQCSCSGTTVNCQERSLASVPAGIPTTTQVLHLYINQITKLEPGVFDSLTQLTYLNLAVNQLTALPVGVFD----------
VLRB.2D ACPSQCSCSGTTVDCSGKSLASVPTGIPTTTQVLYLYDNQITKLEPGVFDRLTQLTRLDLDNNQLTVLPAGVFD----------
LRRV3
LRRVe
LRRCP
LRRCT
RBC36 VHLKELFMCCNKLTELPRG-IERLTHLTHLALDQNQLKSIPHGAFDRLSSLTHAYLFGNPWDCECRDIMYLRNWVADHTSIAMRWDGKAVNDPDSAKCAG
aGPA.23 VNLEHLGLCCMKLTELPSGAFDKLTRLKQLGLDQNQLKSIPDGAFARLPSLTHVWLHTNPWDCQCTDILYLSGWVAQHSSIVGEGWPWRHS-PDSAKCSG
VLR4 ----------KLTKLTHLALHINQLKSIPMGVFDNLKSLTHIYLFNNPWDCECSDILYLKNWIVQHASIVNPLGNGG---VDNVKCSG
VLRB.2D ----------KLTQLTQLSLNDNQLKSIPRGAFDNLKSLTHIWLLNNPWDCACSDILYLSRWISQHPGLVFGYLNL---DPDSARCSG

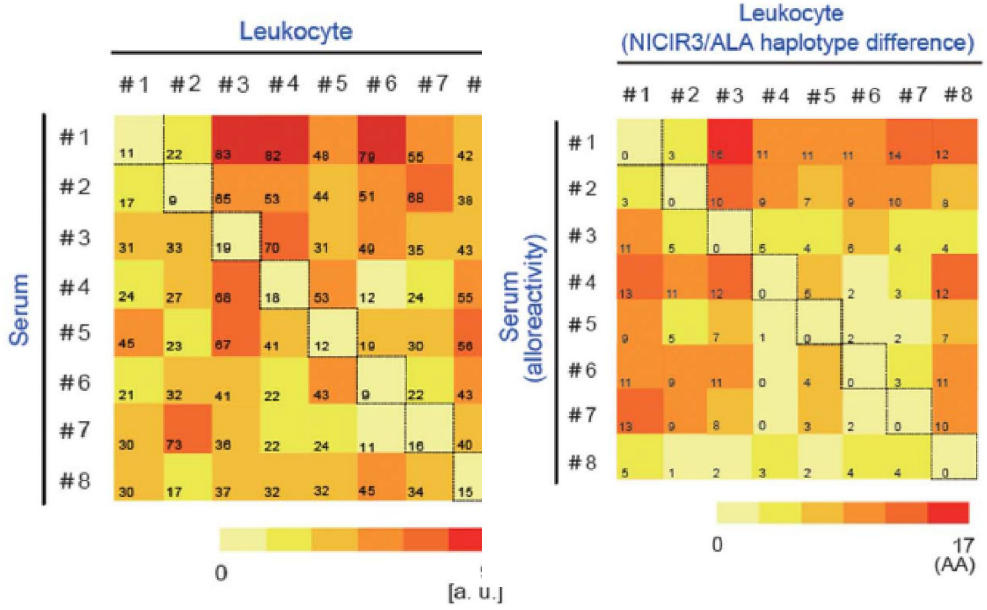
Распознавание антигена при помощи VLRB и AT



Возможно, за аллораспознавание у миног отвечает иммуноглобулин NICIR3







Property/molecule/cell	Jawless verts (Lamprey, Hagfish)	Jawed verts (e.g. Humans, Bony fish)
Adaptive immunity	+	+
a/b T cells	+ (VLRA)	+ (a/b TCR)
g/d T cells	+ (VLRC)	+ (g/d TCR)
NK cells	?	+ (many types of receptors)
Innate Lymphoid cells (ILC)	?	+ (so far only found in mammals)
B cells	+ (VLRB)	+ (Ig)
Thymus	+ ('thymoid')	+
Enzymes for GOD	+(APOBEC, CDA1, CDA2)	+ (RAG)
Enzymes for affinity maturation	+(?) (APOBEC: CDA1, CDA2)	+ (APOBEC: AID)
Spleen	–	+
Lymph nodes	–	+ (warm-blooded)
MHC classI/II/b2m	–	+
Non-classical class I	–	+
Immunoproteasome	–	+
TAP	+ TAP-L	+ TAP-1/2/L
Developmental Transcription factors	TCF1, BCL11B, Notch, PAX5, SOX13, GATA	TCF1, BCL11B, Notch, PAX5, SOX13, GATA
Adaptive cytokines	+ IL-17 (others?)	+ IL-17, gIFN, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-13, IL-15, IL-21 (and many more*)
Beta5T	–	+
AIRE	–	+
Costim B7 family	+ (a few)	+ (many)
TNF family	+ (a few)	+ (many)
C′ alternative pathway	+	+
C′ classical pathway	–	+
C′ lectin pathway	+	+
C′ MAC	–	+

- Следующая лекция 9 апреля – об общих чертах иммунных систем отдельных классов Челюстноротых