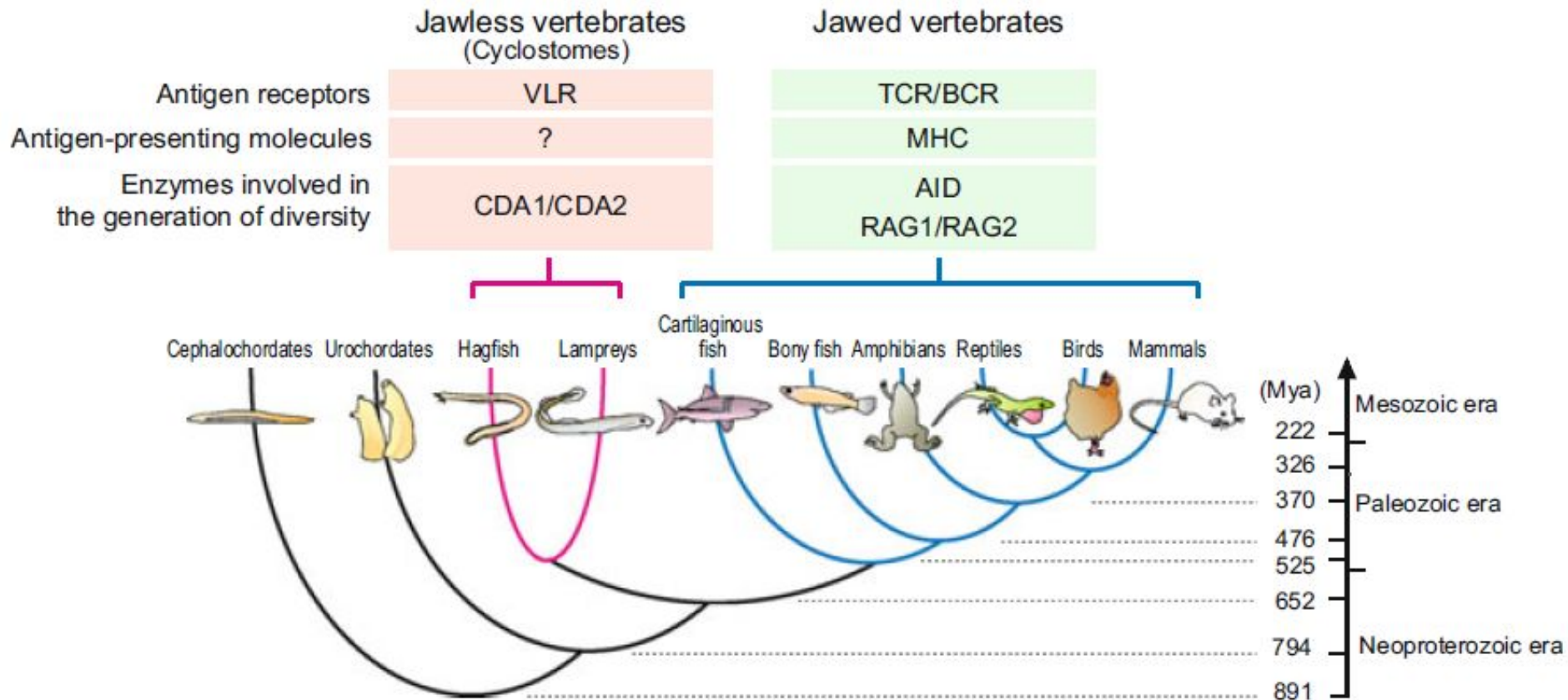
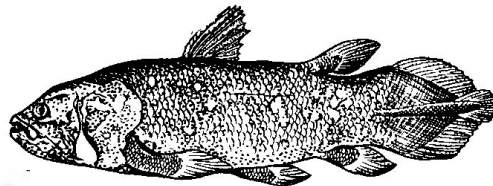
A detailed close-up photograph of the oral sucker of a flatworm, likely a parasite. The sucker is a circular, pinkish-purple structure with a central opening. It is densely covered with numerous small, yellowish, conical suckers arranged in concentric rings. The surrounding tissue is a pale, yellowish color with fine, hair-like structures along the edges.

**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

chondrosteian sturgeon

Ray-finned bony fish

elasmobranchs

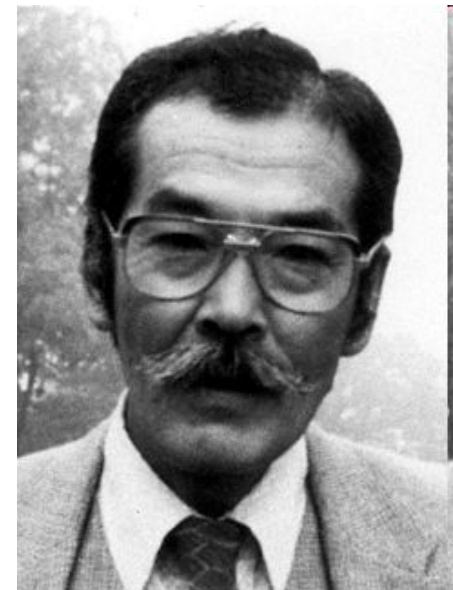
skate

ray shark

holocephali ratfish

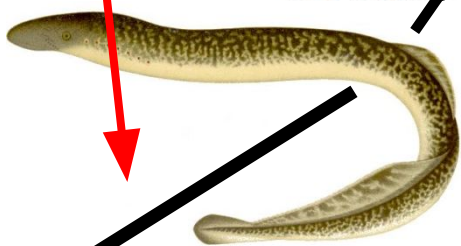
Cartilaginous fish

450 MYA



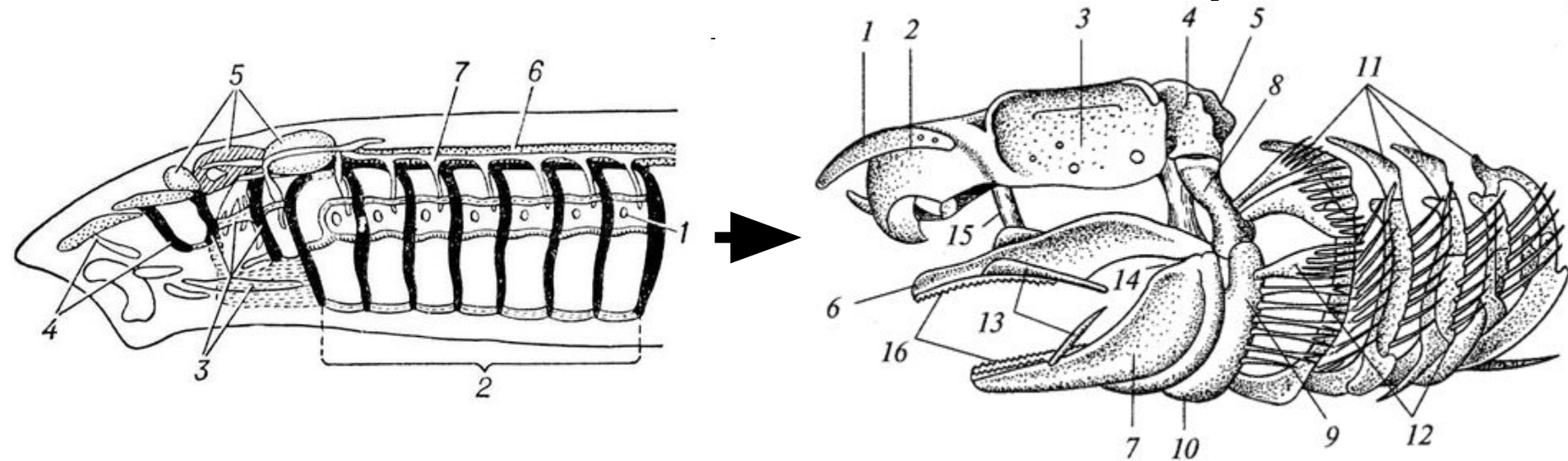
Susumu Ohno  
1928-2000

Две дупликации генома



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

# Возникновение челюстноротых



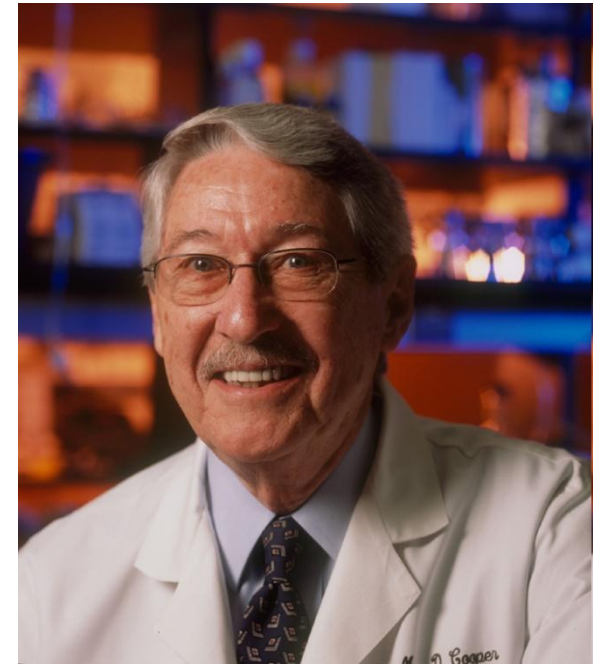
С возникновением челюстей на основе первой жаберной дуги наши предки получили возможность стать наиболее эффективными хищниками ордовика и занять верхние трофические уровни. Чем, видимо, не преминули воспользоваться разнообразные паразиты. Следует также помнить, что у первых челюстноротых (панцирных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



# Открытие VLR в 2004



Zeev Pancer  
1957-2014

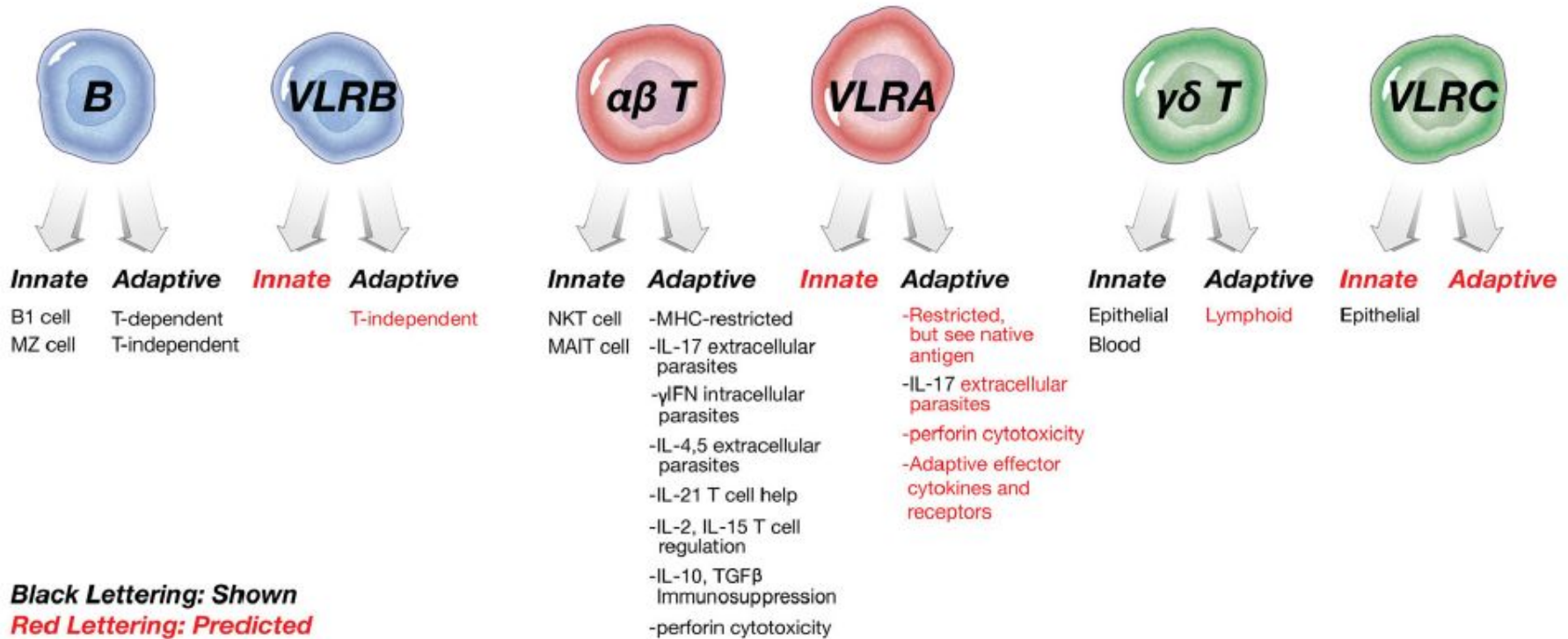


Max Cooper








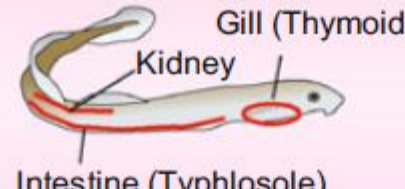
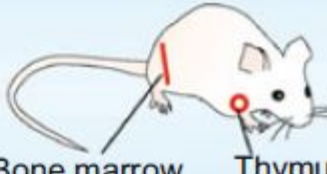
## Somatic diversification of variable lymphocyte receptors in the agnathan sea lamprey

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

# Типы лимфоцитов круглоротых



# Общее сравнение лимфоцитов круглоротых и челюстноротых

	Jawless vertebrates	Jawed vertebrates
Antigen receptors	 <p>VLRA VLRC VLRB</p>	 <p><math>\alpha\beta</math> TCR <math>\gamma\delta</math> TCR BCR</p>
Lymphocytes	 <p>VLRA VLRC VLRB</p>	 <p><math>\alpha\beta</math> T cell <math>\gamma\delta</math> T cell B cell</p>
Generation of diversity	 <p>CDA</p> <p>Gene conversion assisted by CDA</p>	 <p>RAG</p> <p>RAG-dependent V(D)J recombination</p> <p>(Chickens, rabbits, et cetera)</p>  <p>AID</p> <p>Gene conversion assisted by CDA (AID)</p>
Primary lymphoid organ	 <p>Gill (Thymoid) Kidney Intestine (Typhlosole)</p>	 <p>Bone marrow Thymus</p>



# Общее сравнение VLR круглоротых и вариабельных рецепторов челюстноротых

Structure of antibody

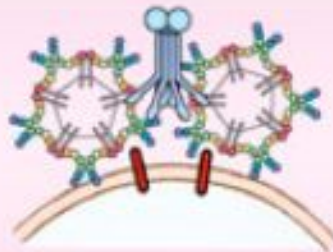


Octamer or decamer

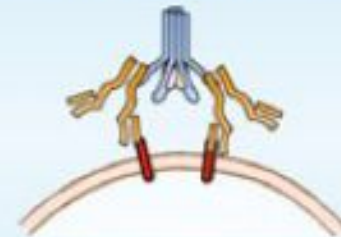


Monomer, dimer  
and pentamer

Complement activation



VLRB-dependent cytolysis



Immunoglobulin-dependent cytolysis

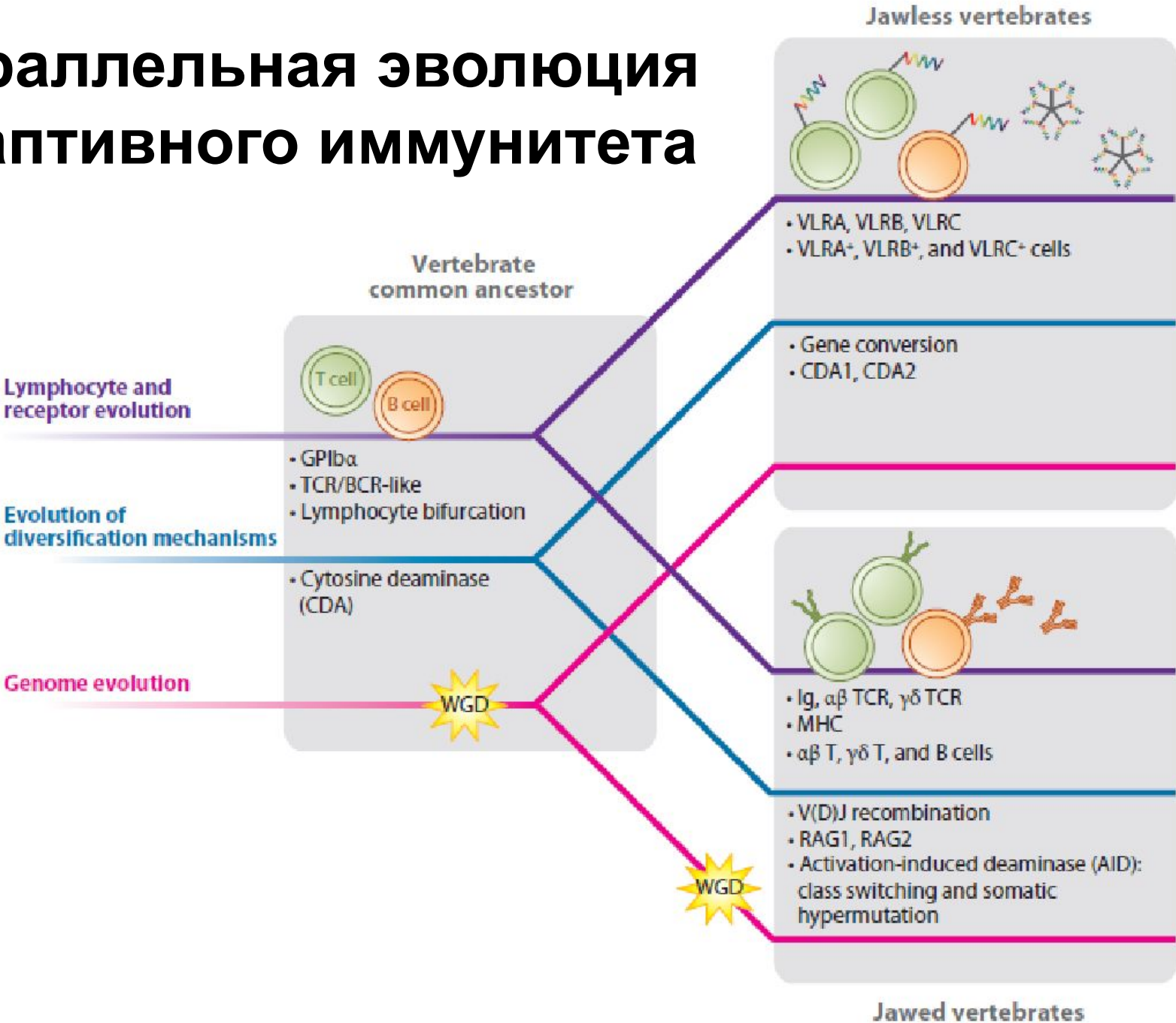
Antigen presentation

?

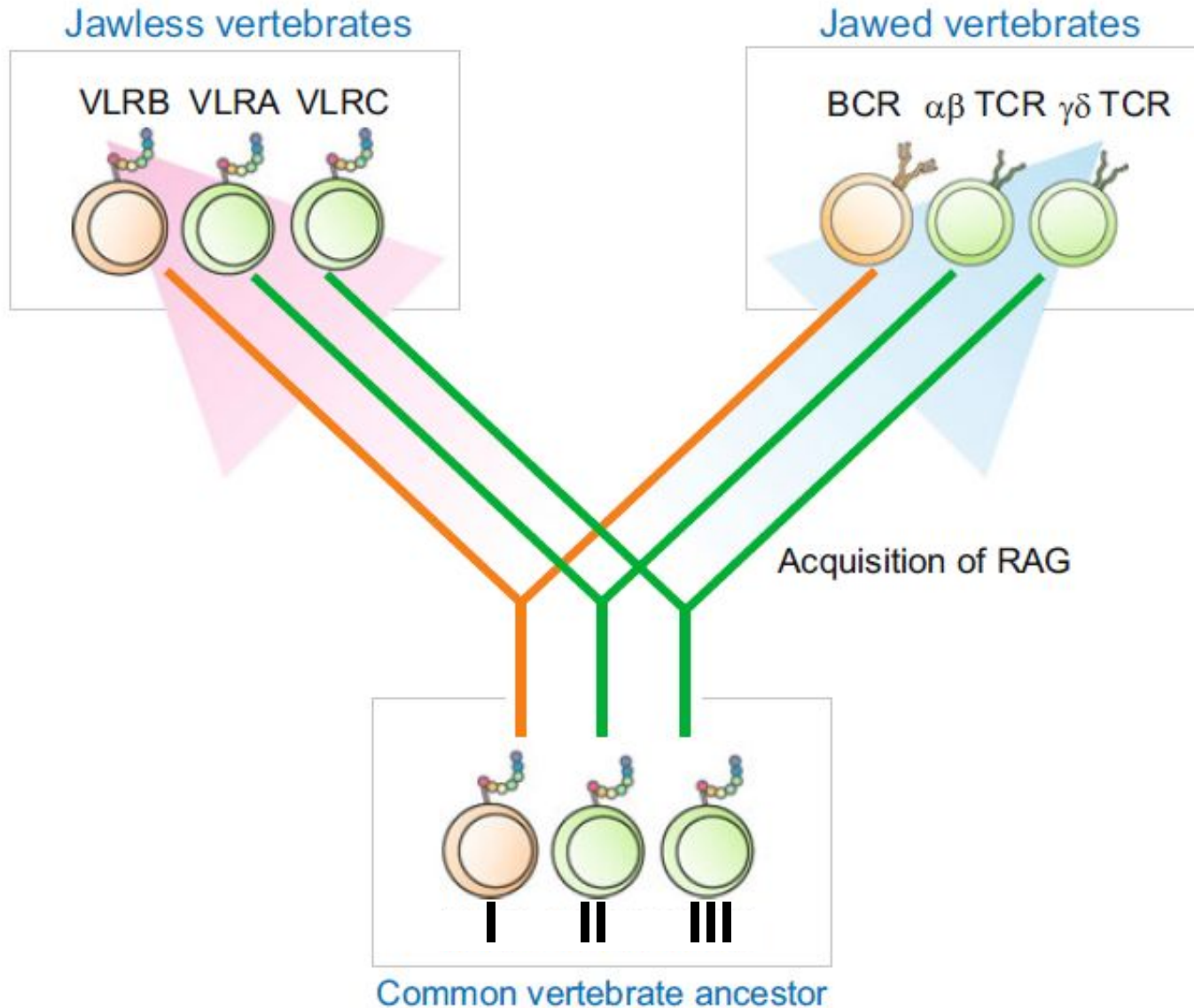


APC expressing MHC molecules

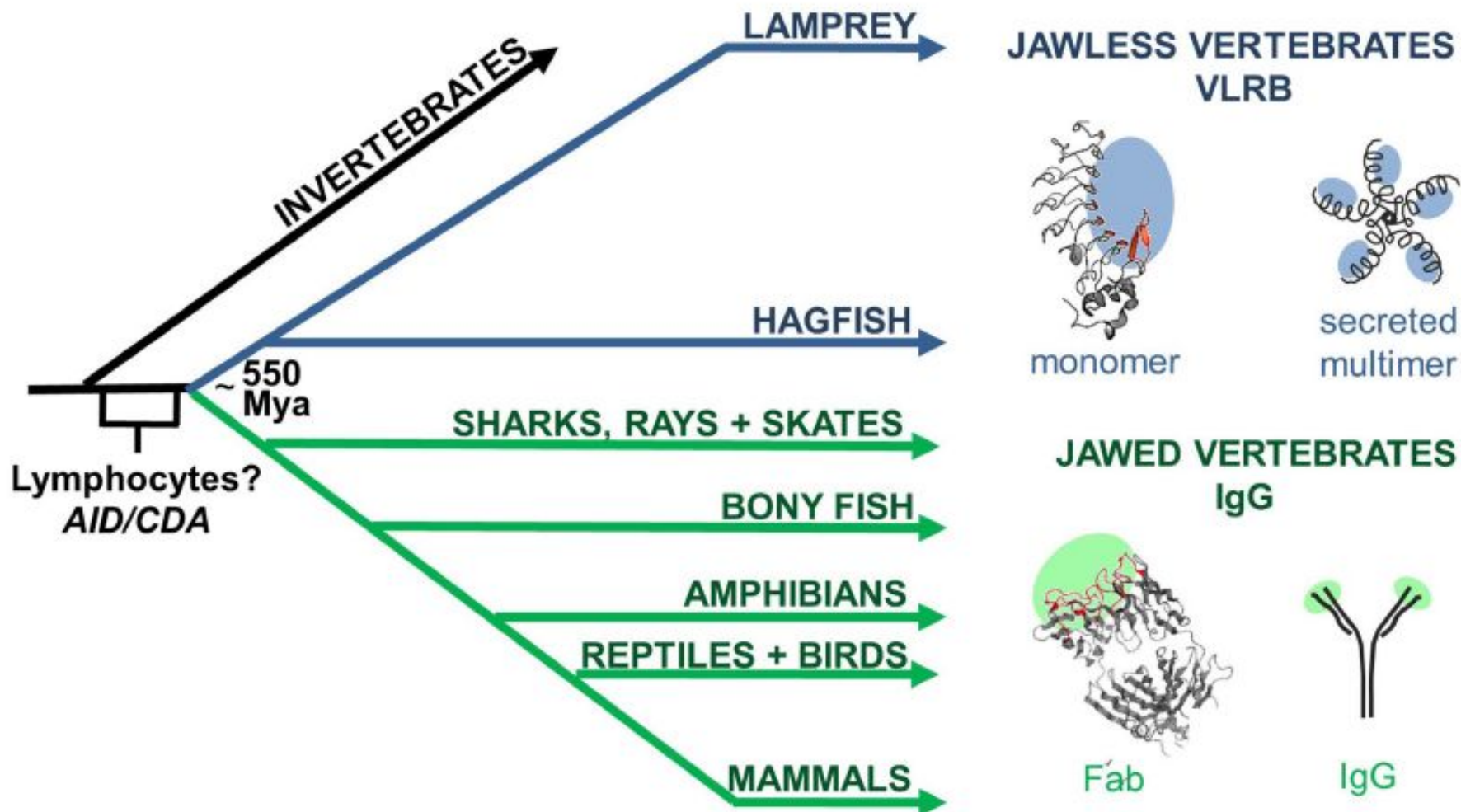
# Параллельная эволюция адаптивного иммунитета



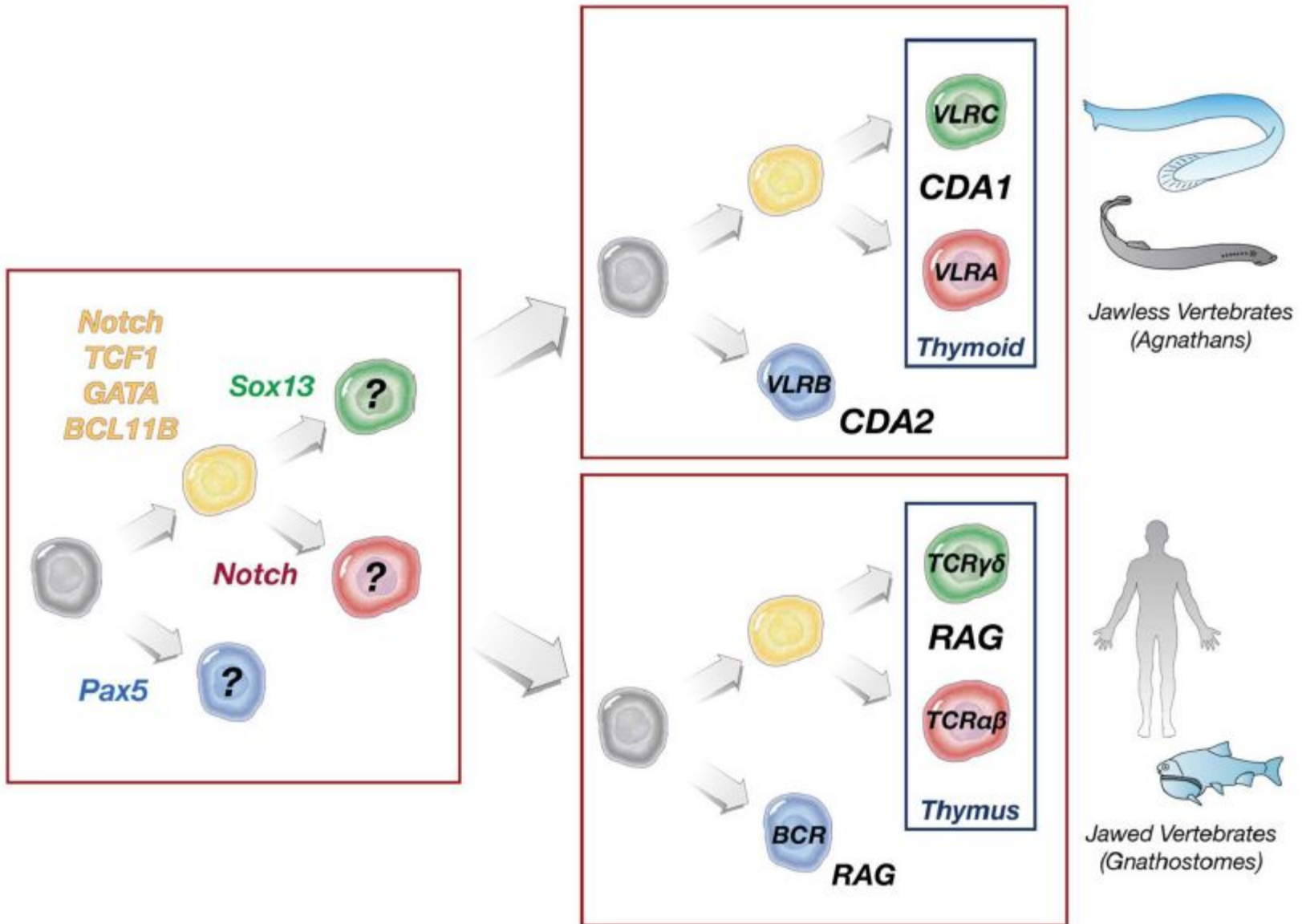
# У общего предка позвоночных были дифференцированы аналоги В- и Т- лимфоцитов



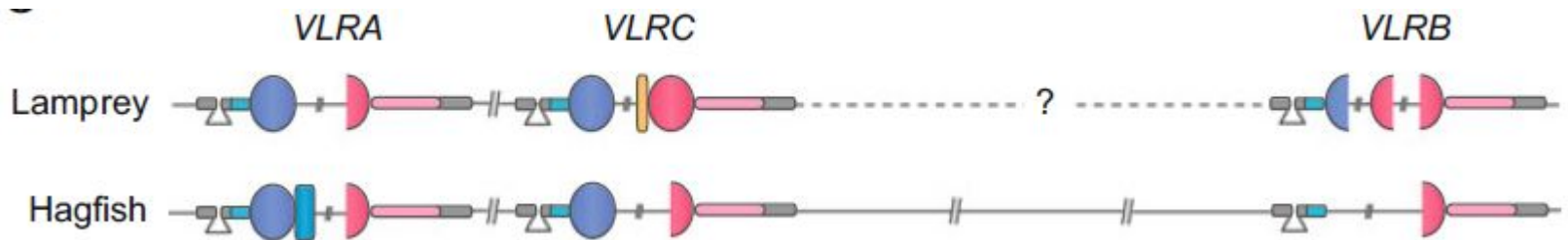
# Вариабельные рецепторы лимфоцитов круглоротых связывают антигены



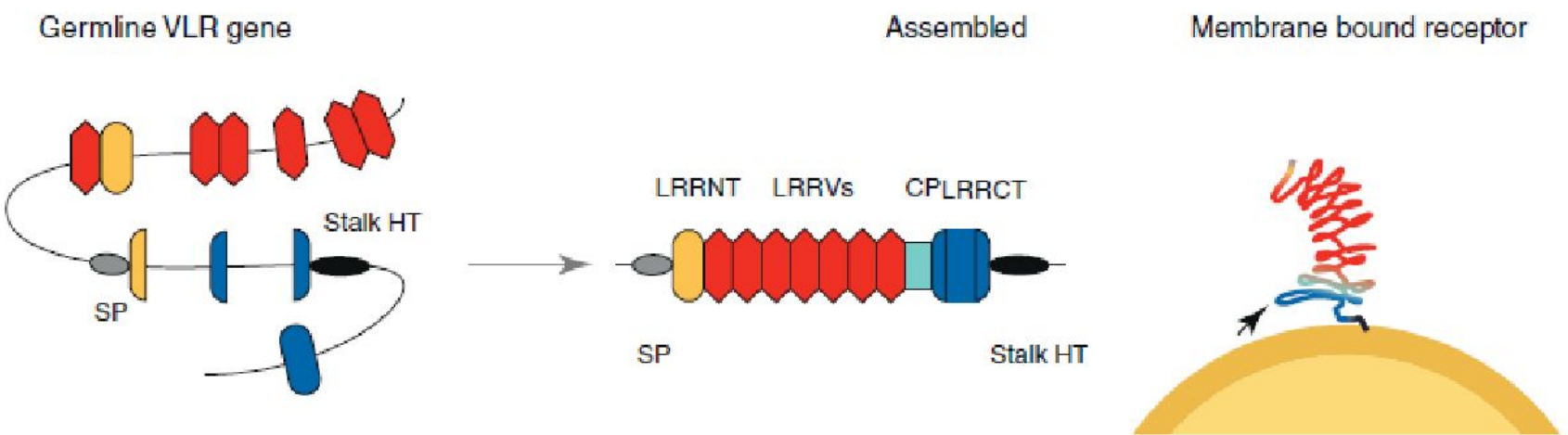
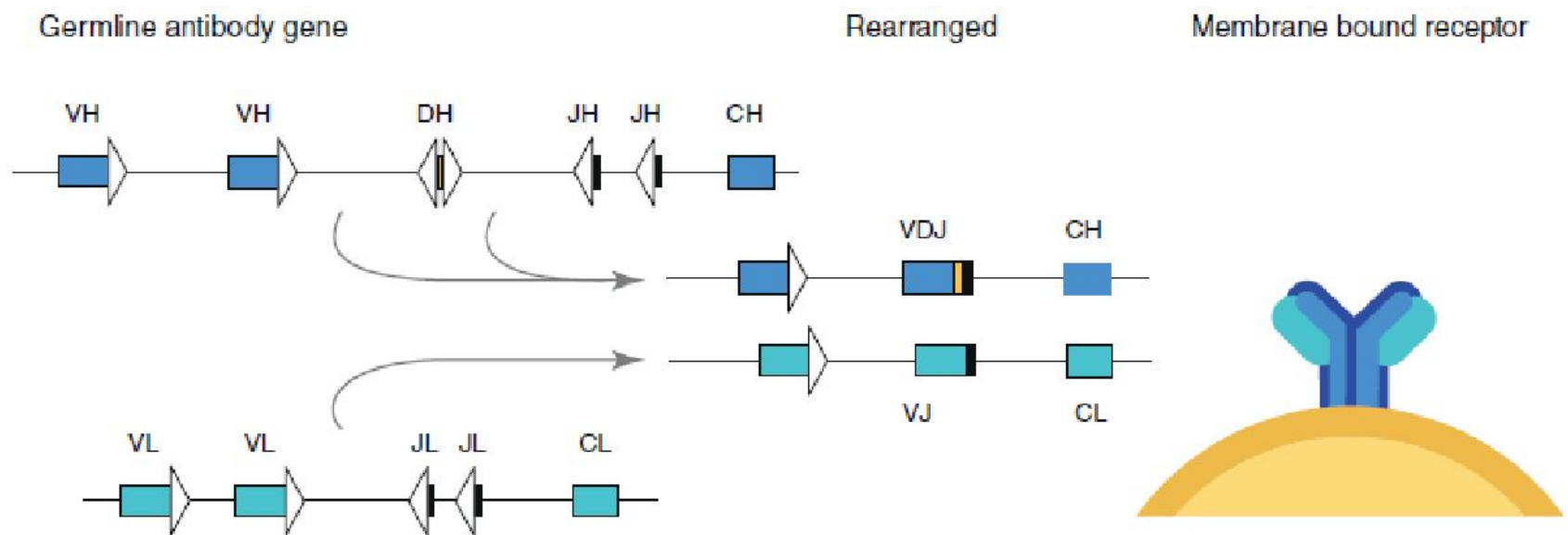
# Параллельная эволюция адаптивного иммунитета



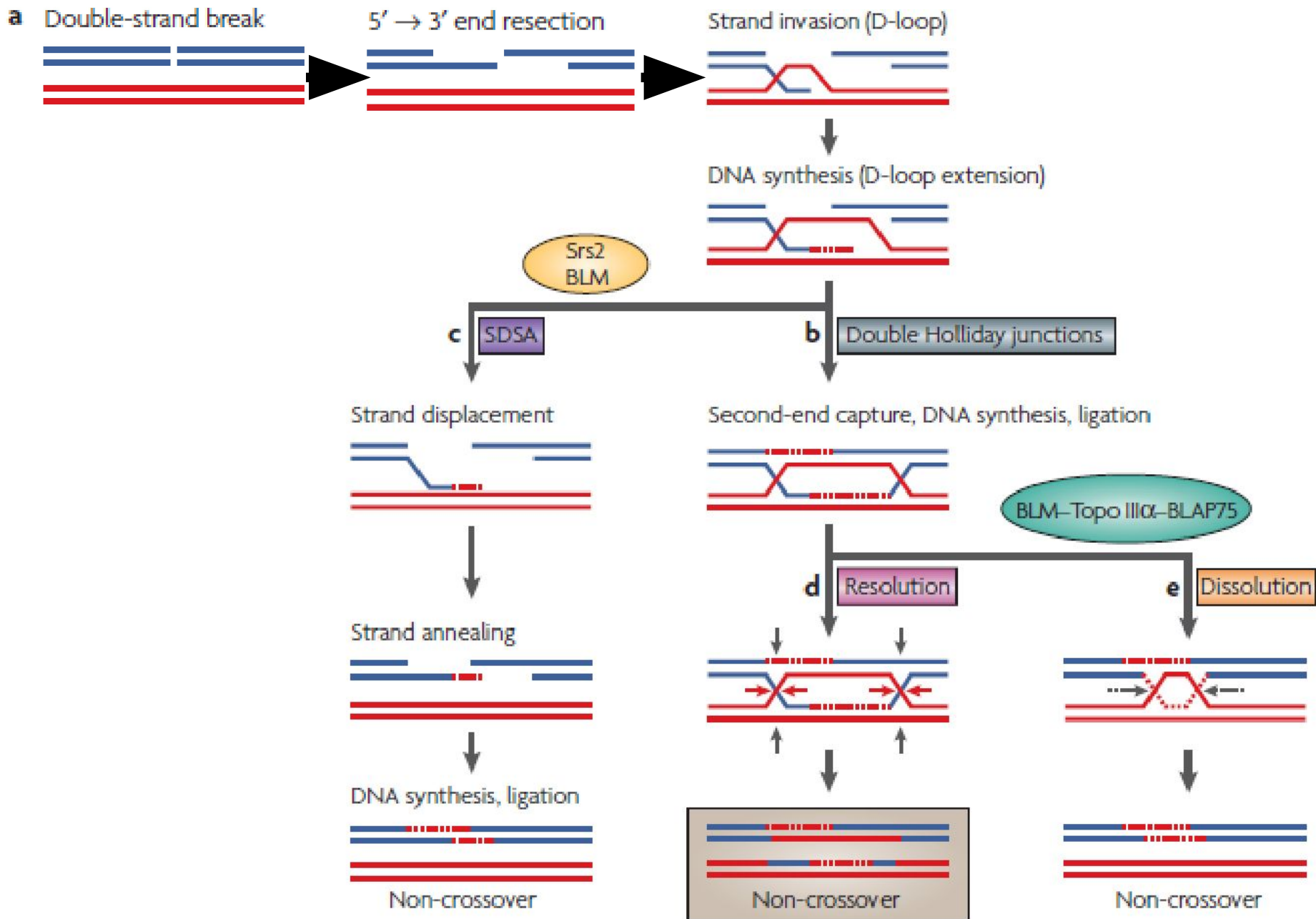
# Гены LRR-содержащих вариабельных рецепторов круглоротых находятся вместе



# VLR подвергаются генетической конверсии

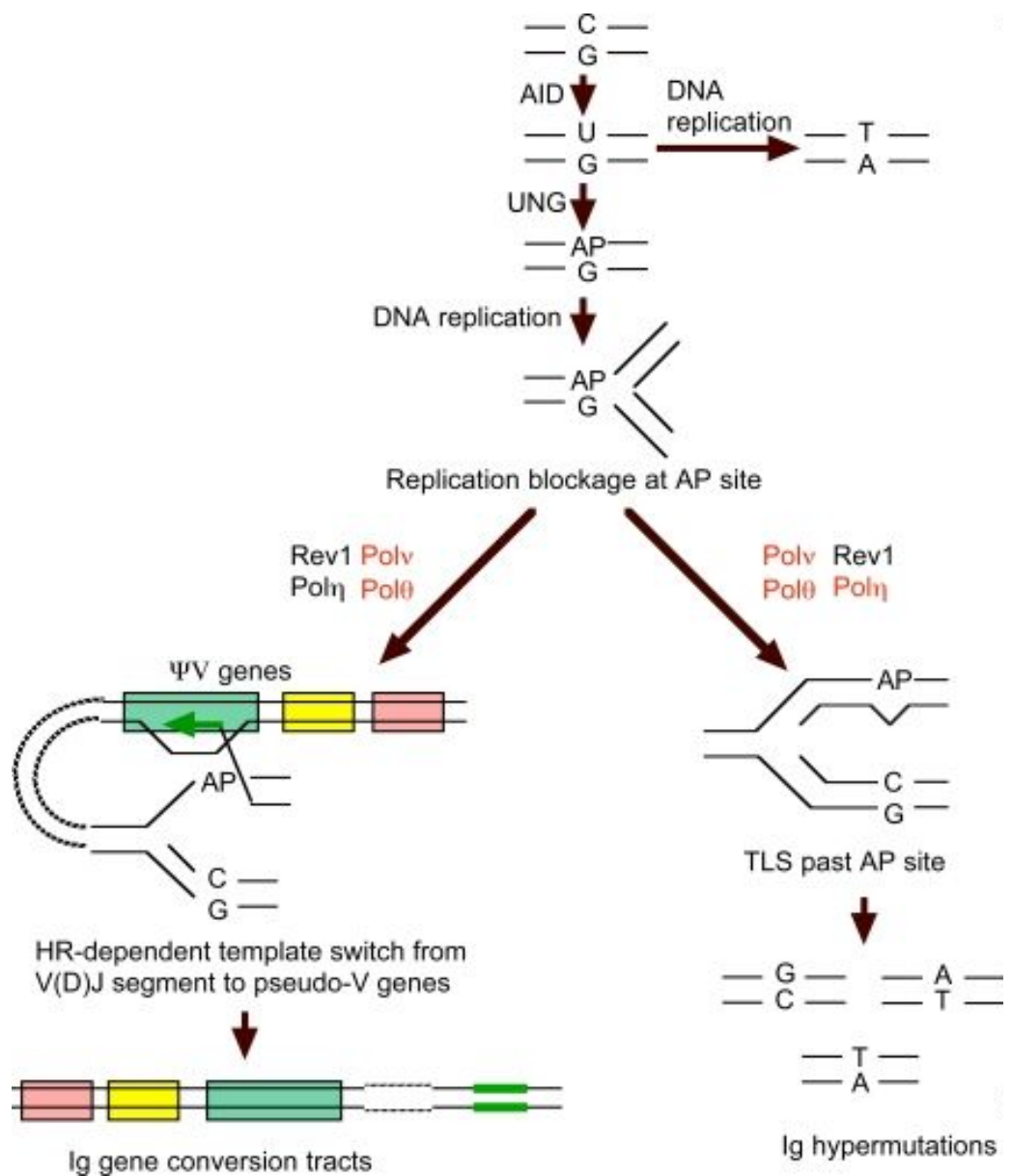


# Молекулярная схема генетической конверсии

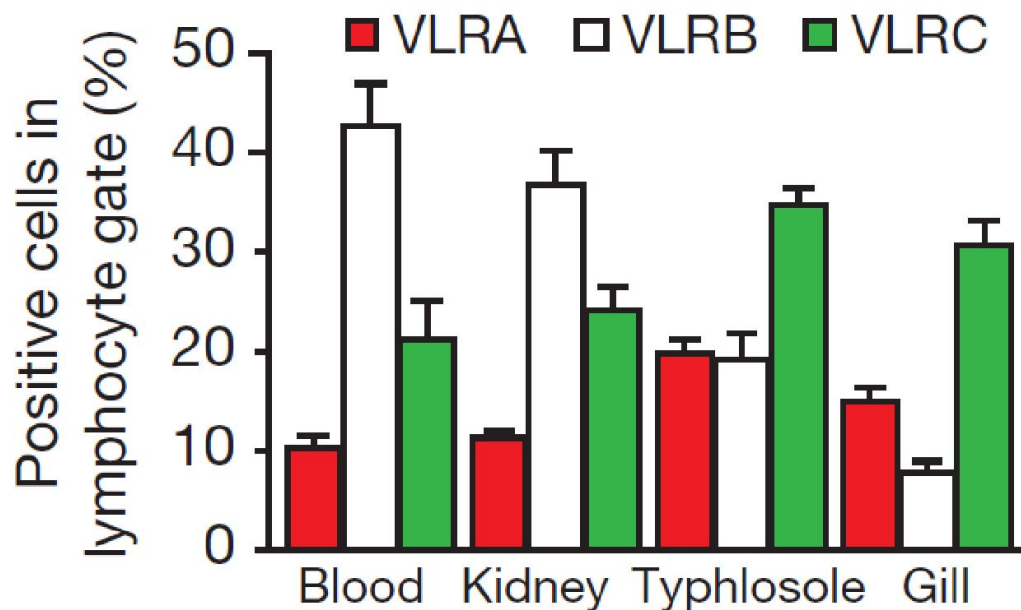
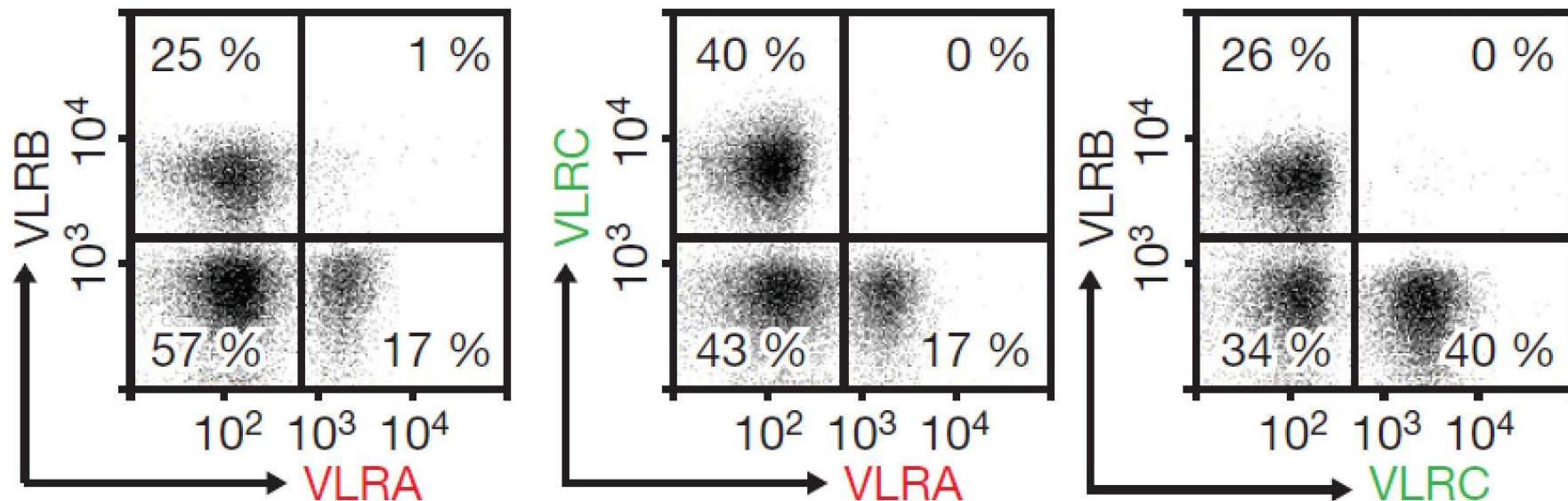




# Конверсия иммуноглобулиновых генов



# Три типа VLR-несущих клеток

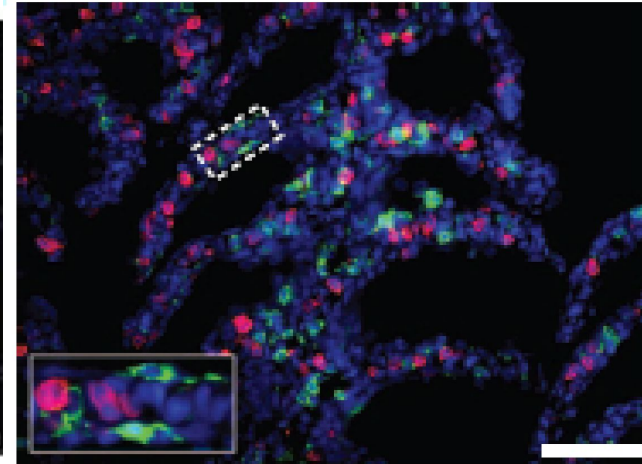
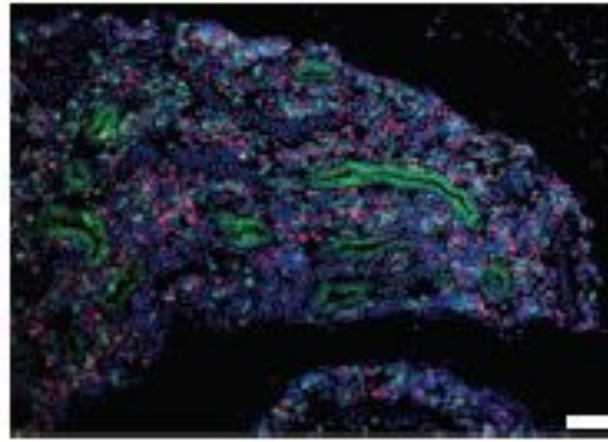
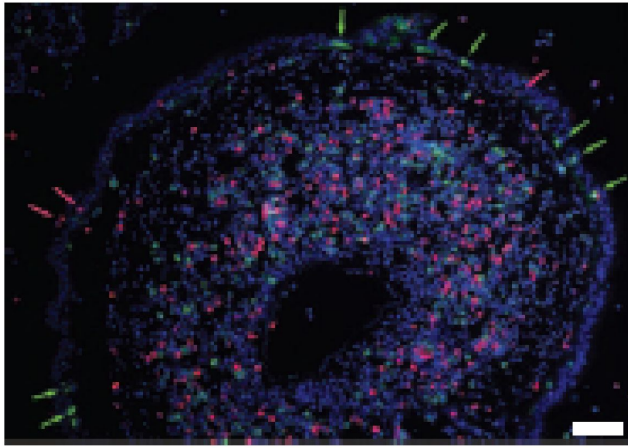


# Распределение VLRA и VLRC лимфоцитов в тканях

Тифлозоль

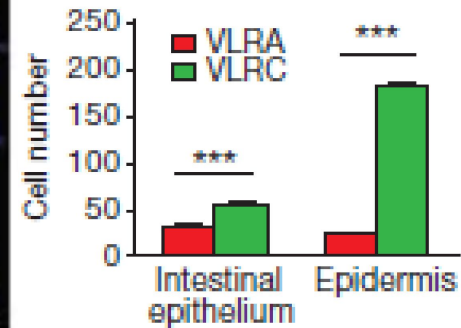
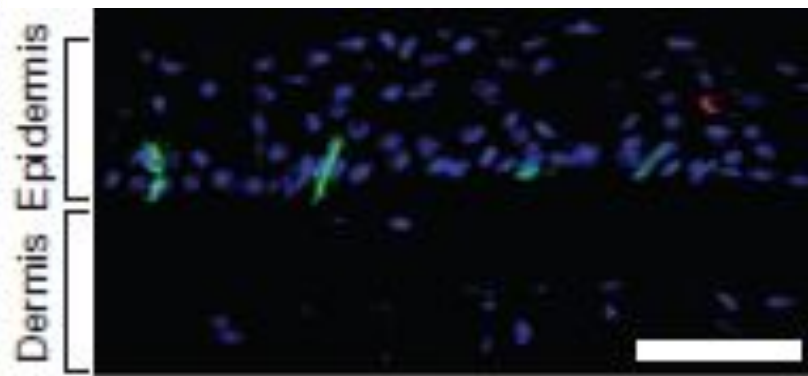
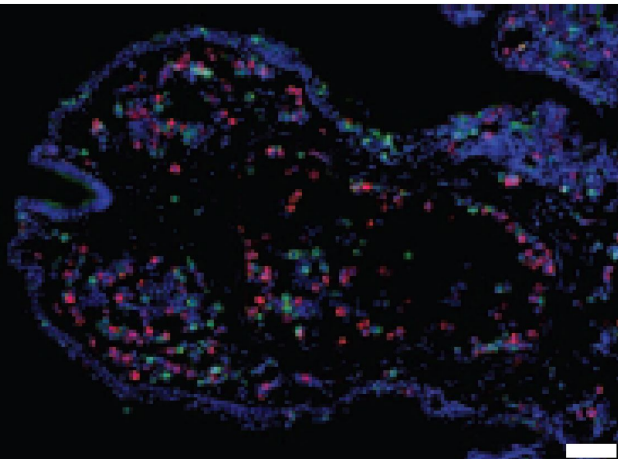
Почка

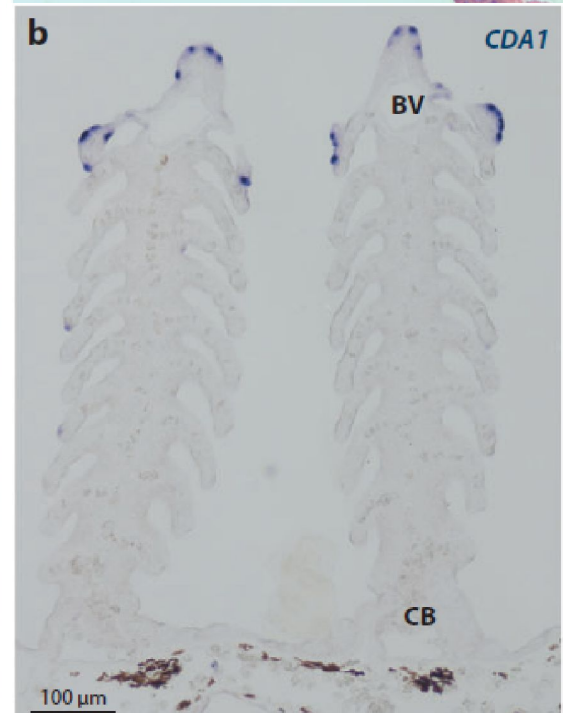
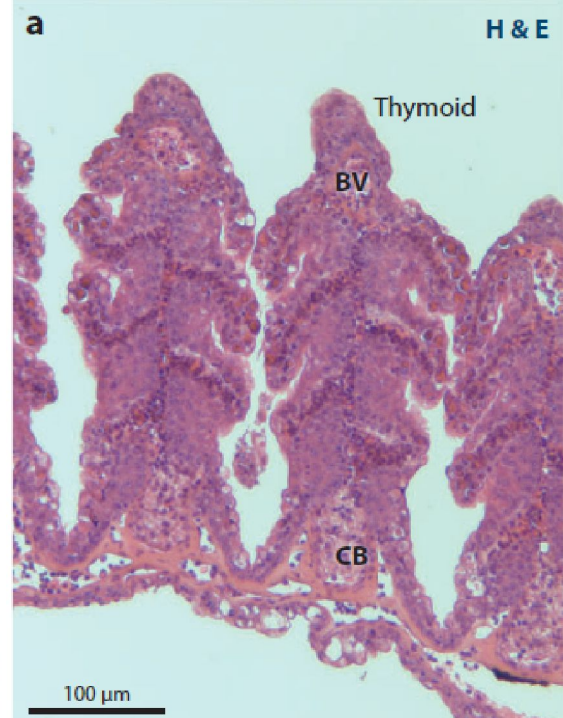
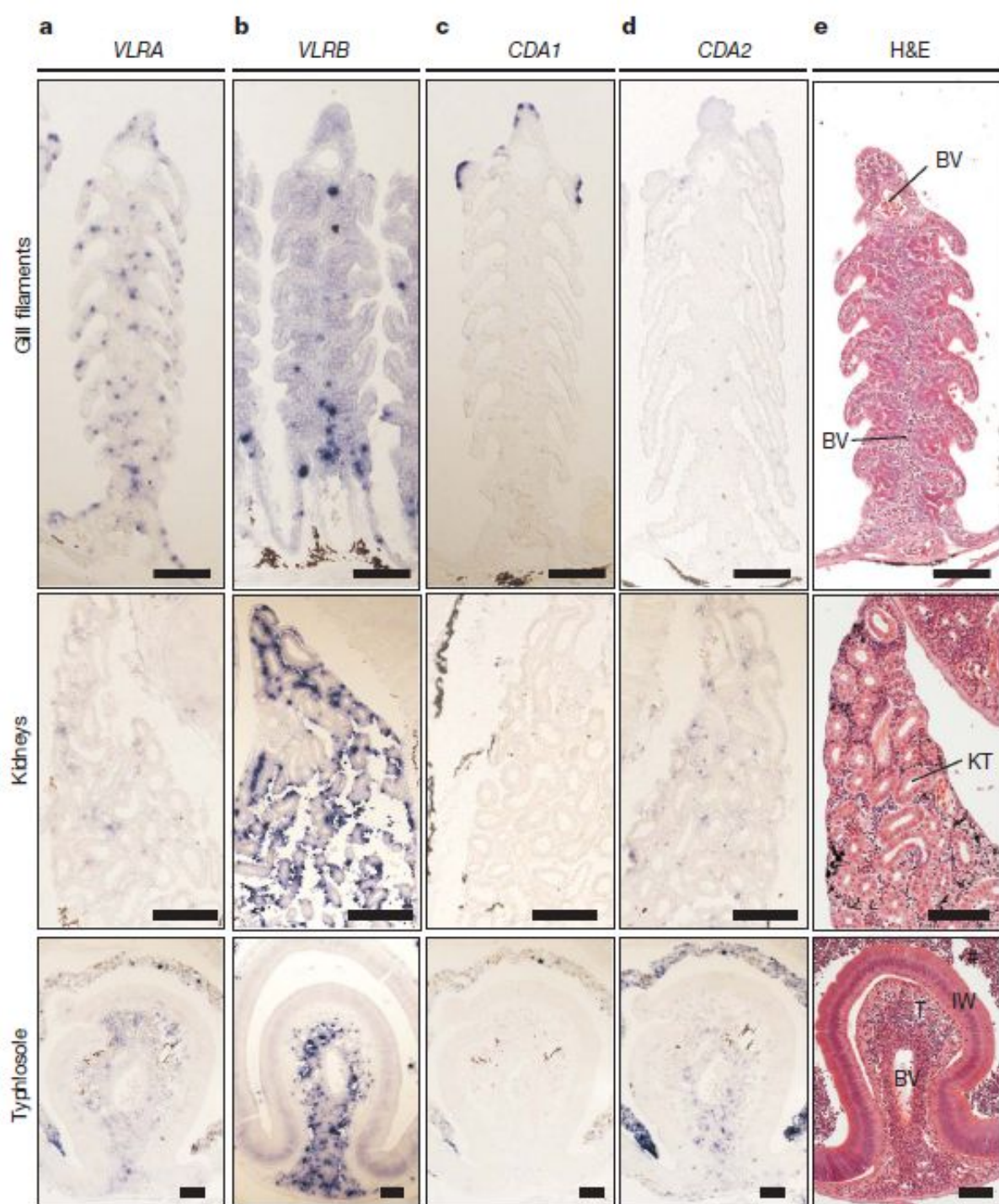
Жабра

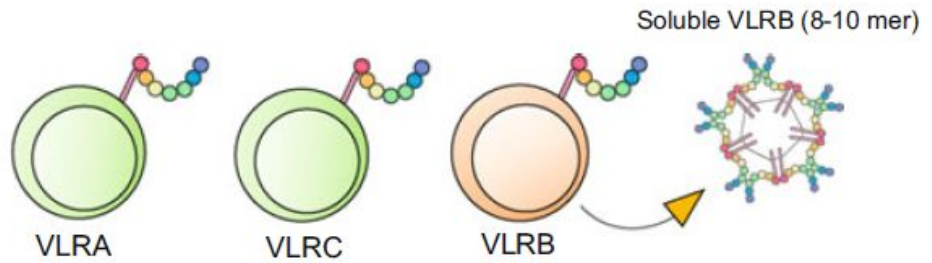


Подглоточная складка

Кожа

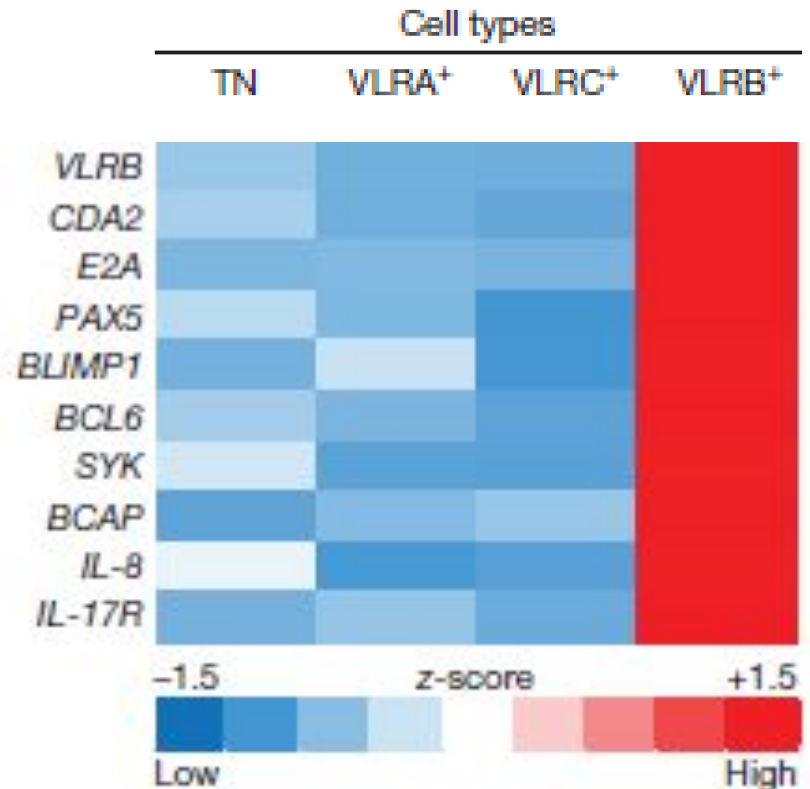
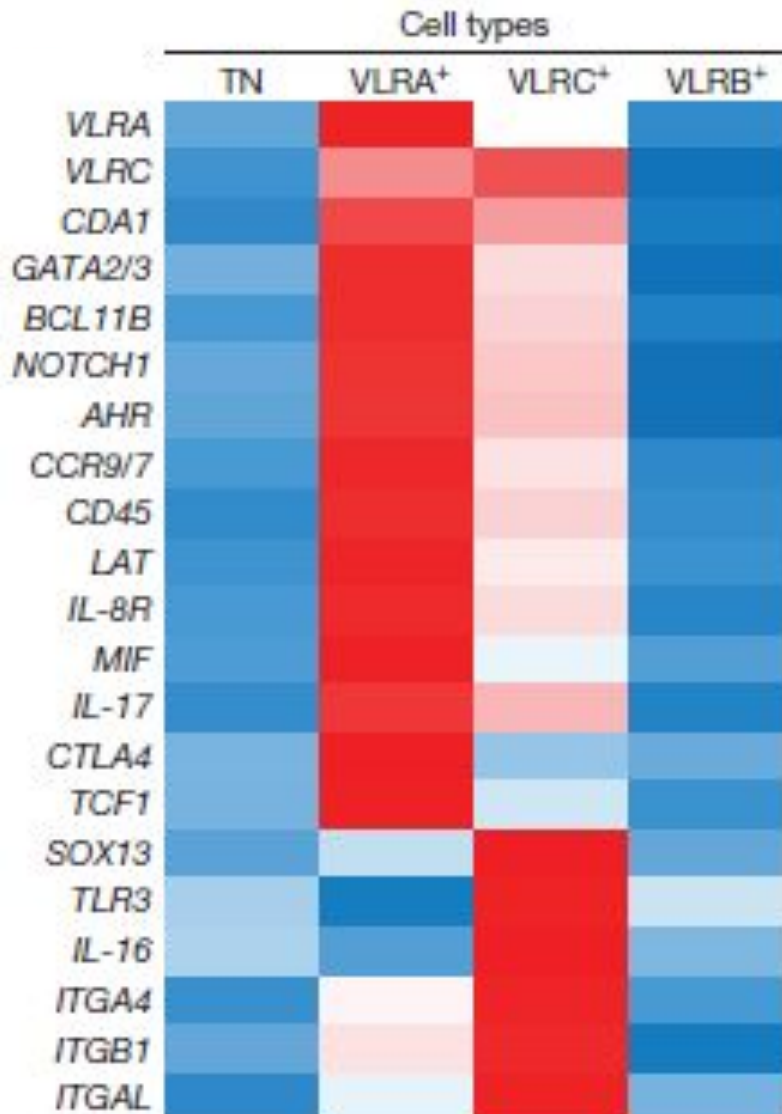




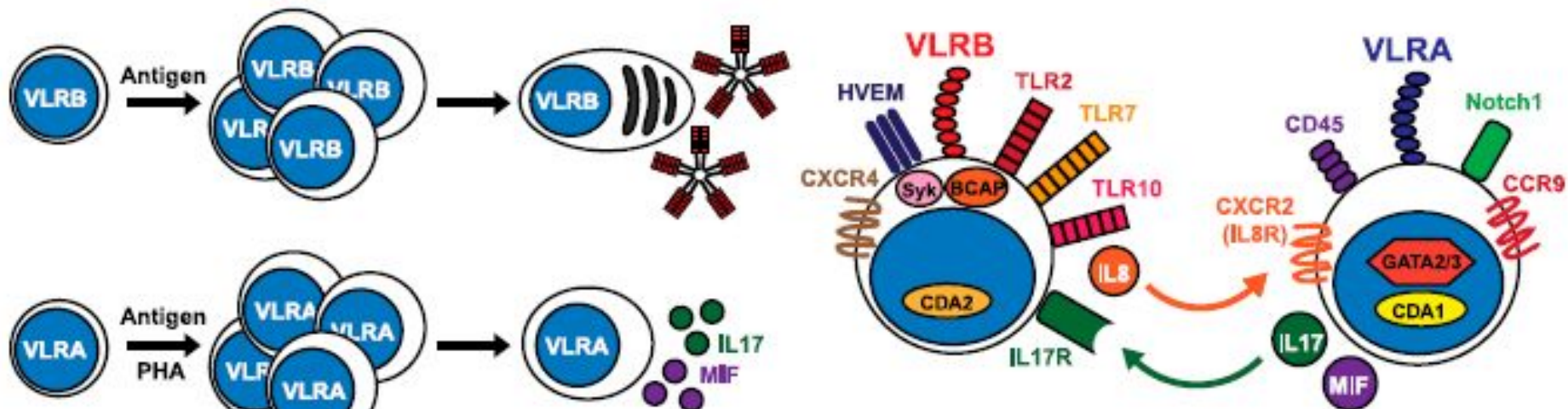


Immune function	Cellular immunity		Humoral immunity
Sites of development	Thymoid		Hematopoietic organ
Response to PHA	Yes		No
Response to poly I:C		Strong	Weak
Tissue distribution	Blood	Blood, Epithelium (skin, intestine)	Blood, intestine/typhlosole
Receptor diversity	High	High, but limited in skin	High
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



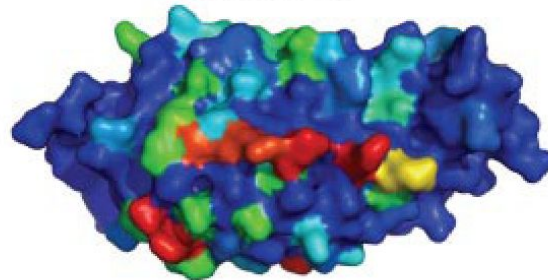
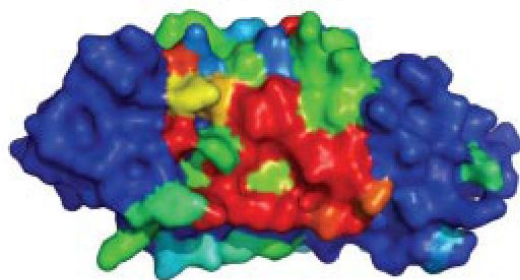
# Популяции лимфоцитов круглоротых



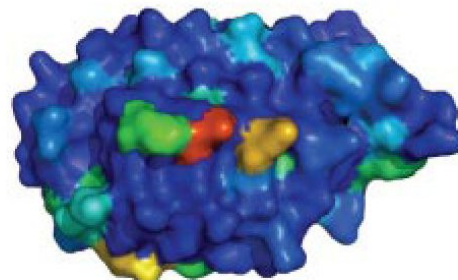
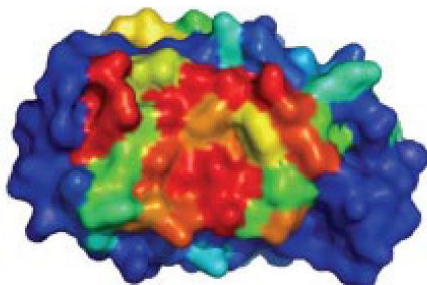
Concave

Convex

VLR-A



VLR-B

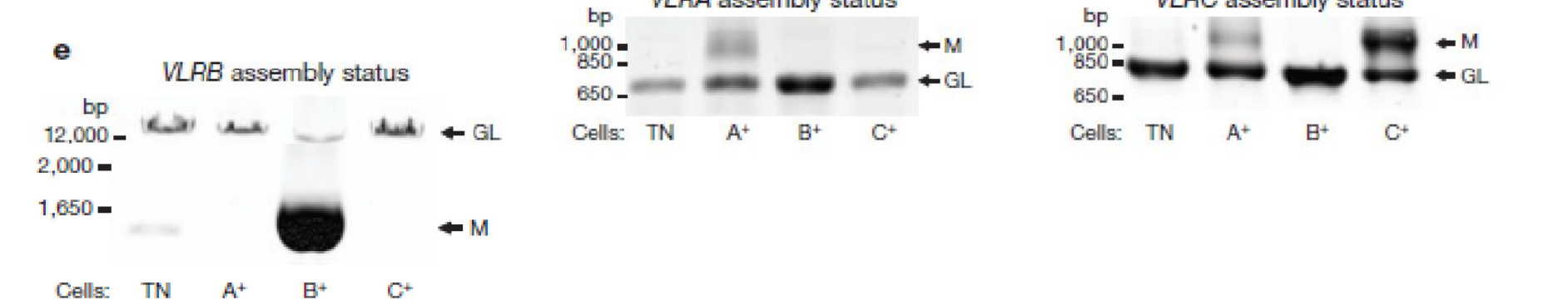
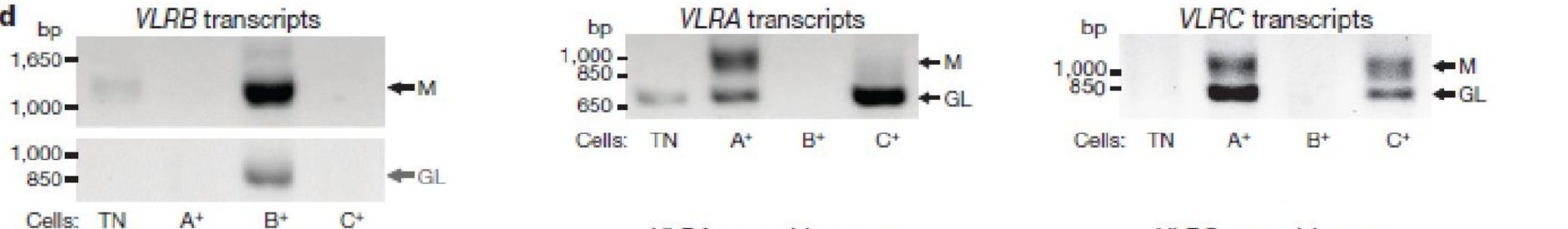
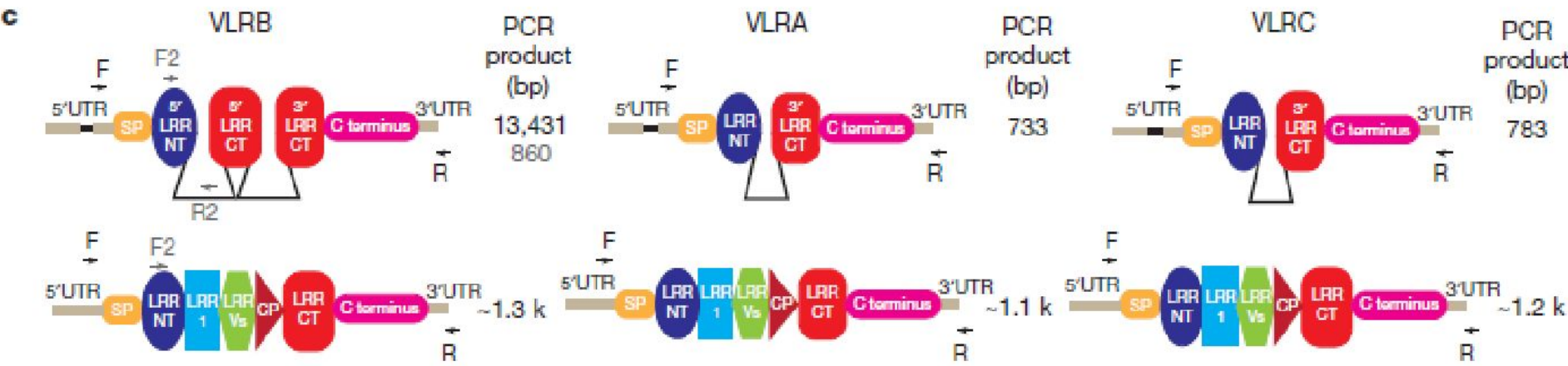


Most variable



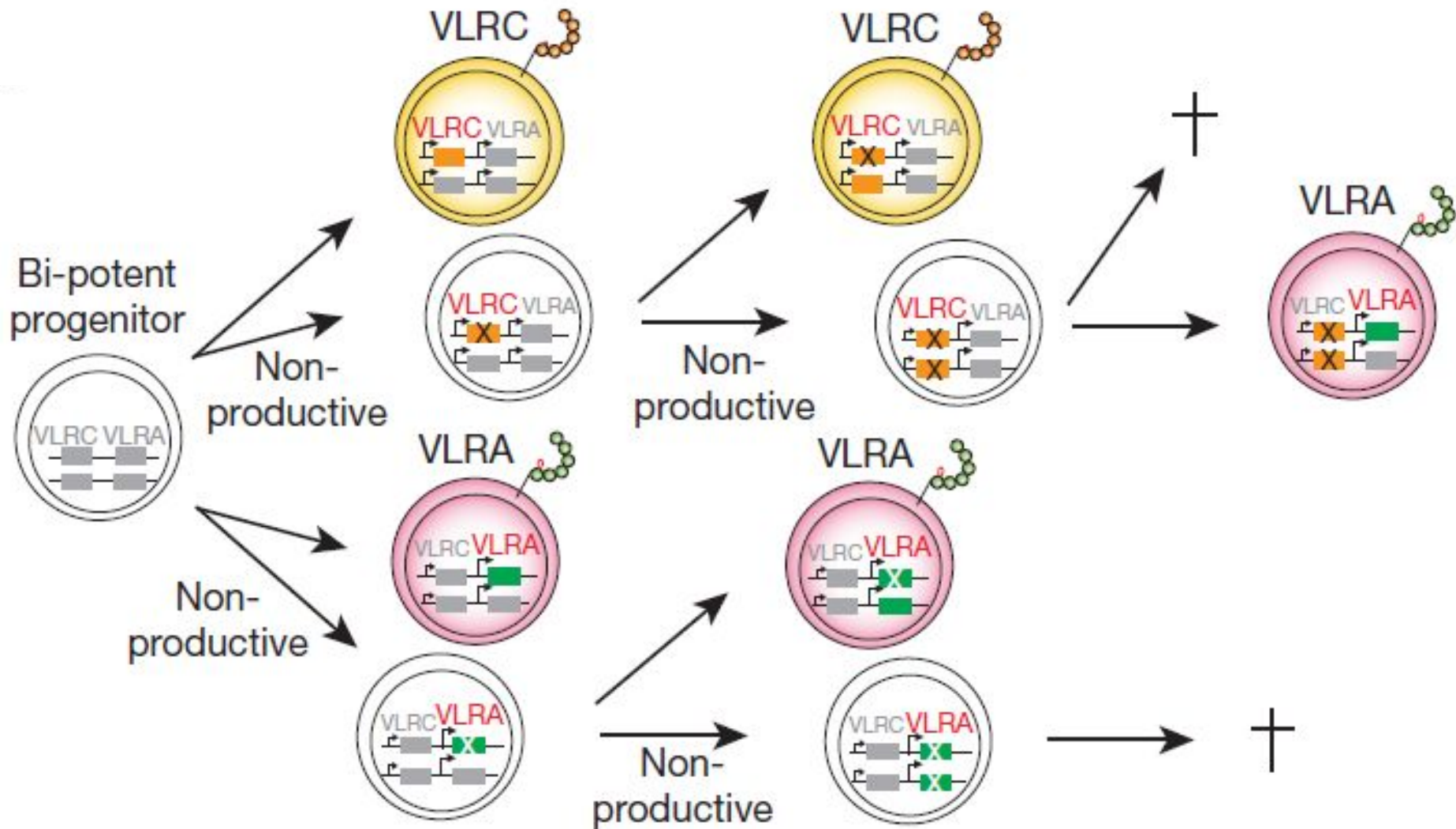
Least variable

# Одновременная экспрессия VLRA и VLRC на уровне мРНК



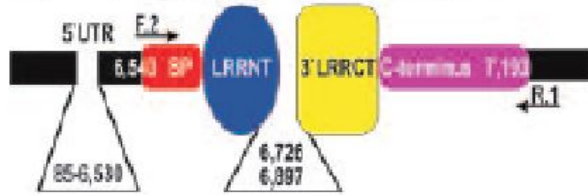


# Дифференцировка лимфоцитов миног



# Генерация разнообразия VLR

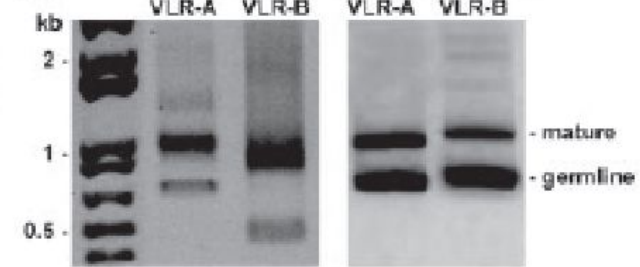
**A** Hagfish germline VLR-A



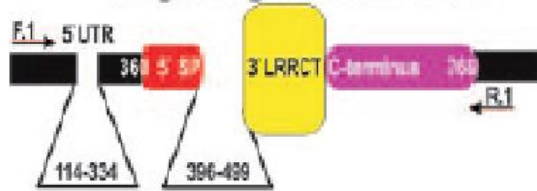
Hagfish mature VLR-A



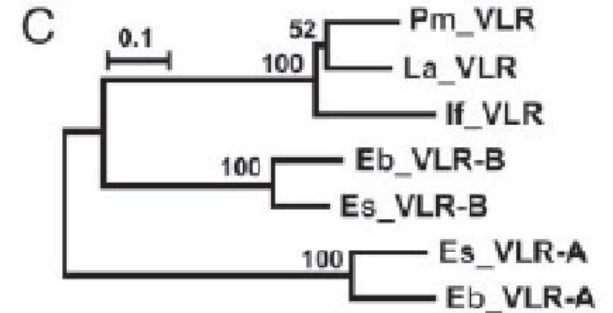
**B** RT-PCR Genomic PCR



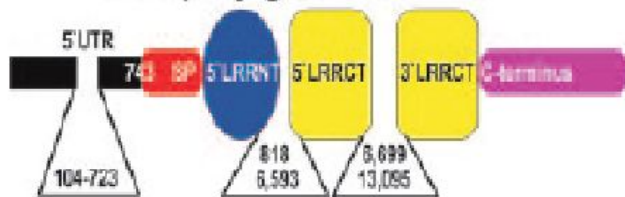
Hagfish germline VLR-B



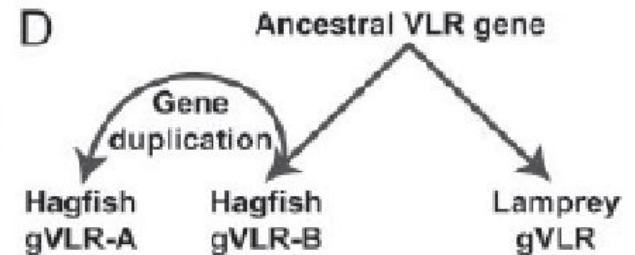
Hagfish mature VLR-B



Lamprey germline VLR

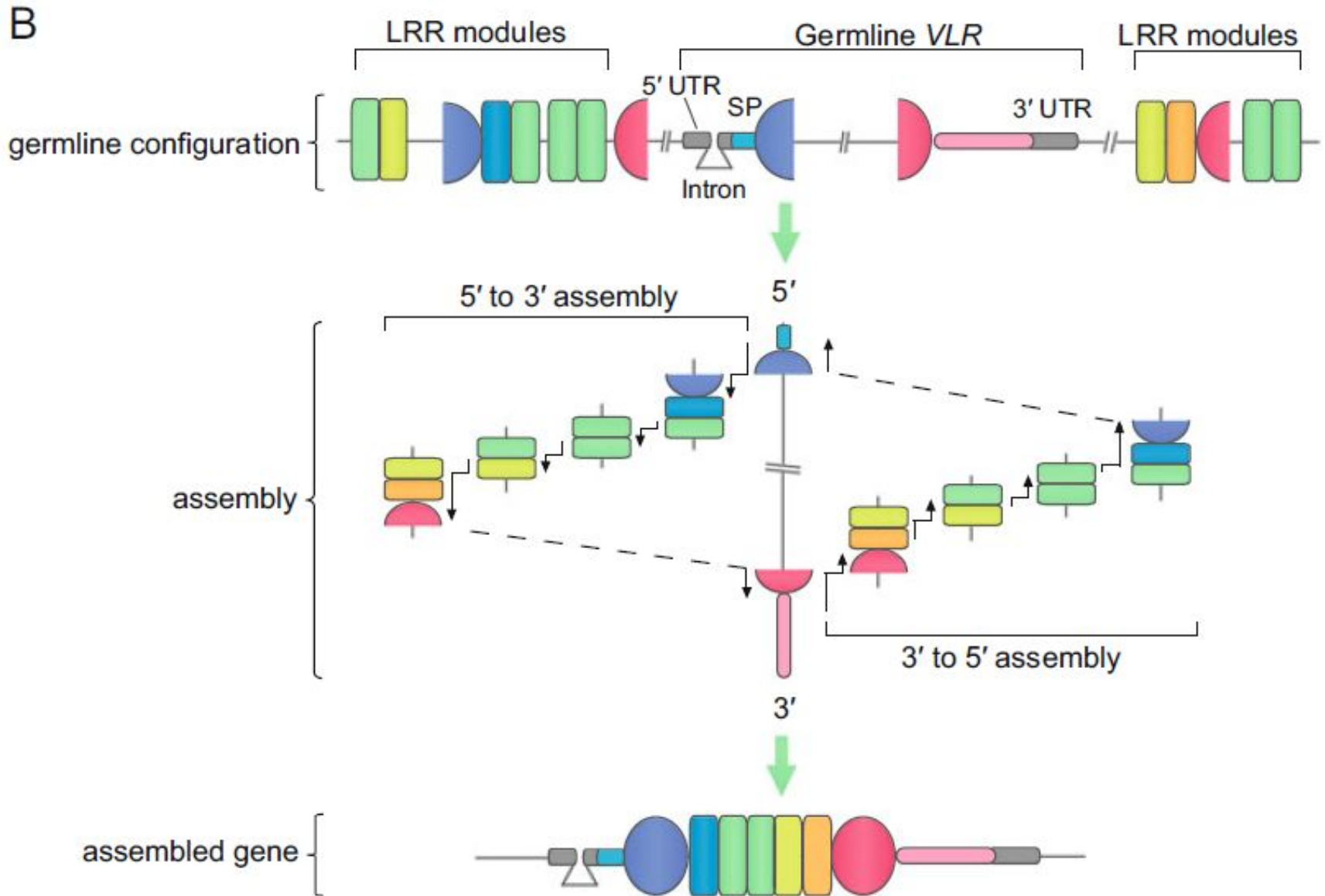


Lamprey mature VLR

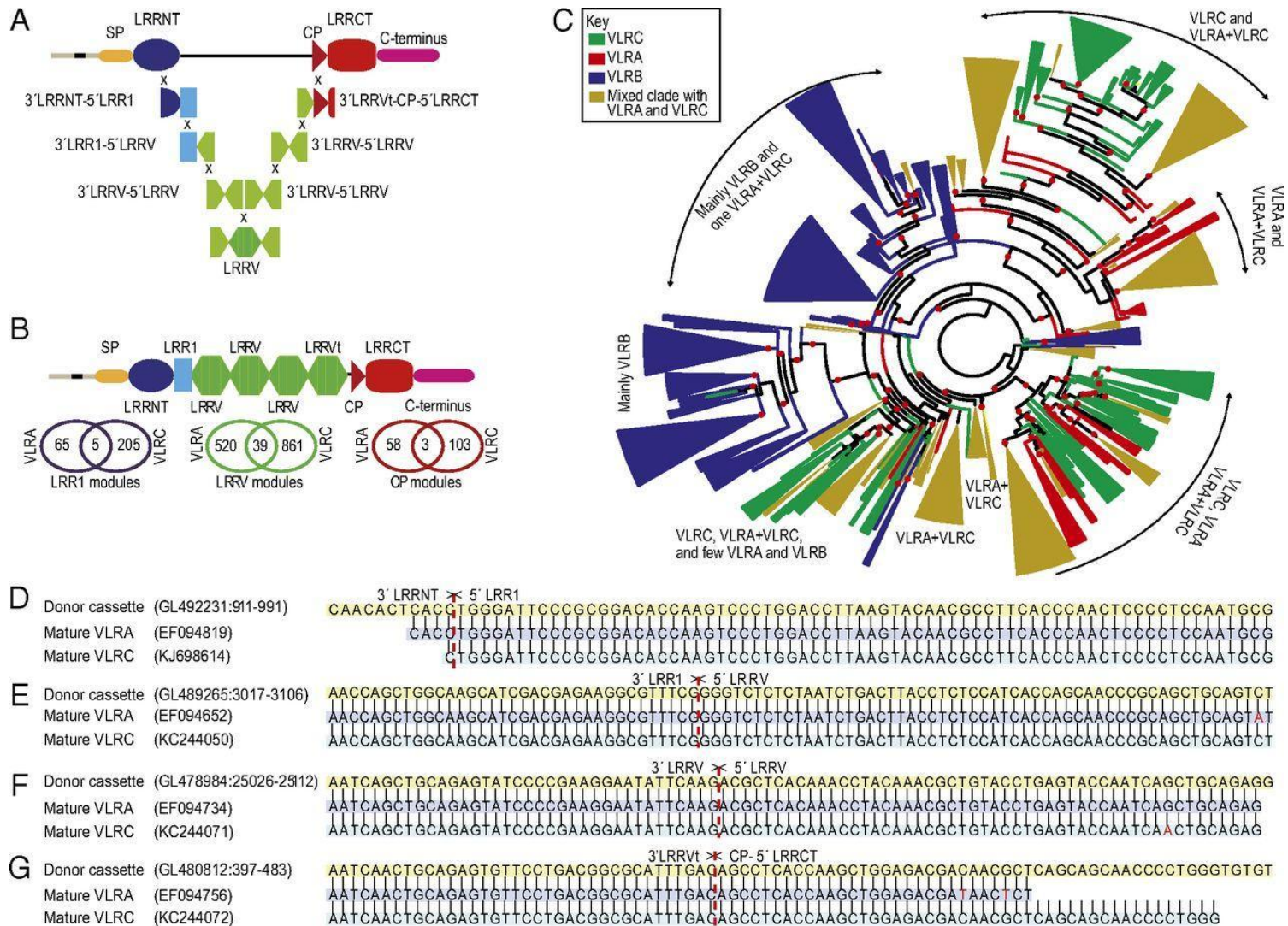


Лейциновый повтор имеет последовательность XLXXLXXLXLXXNXLXXLPXXXFX

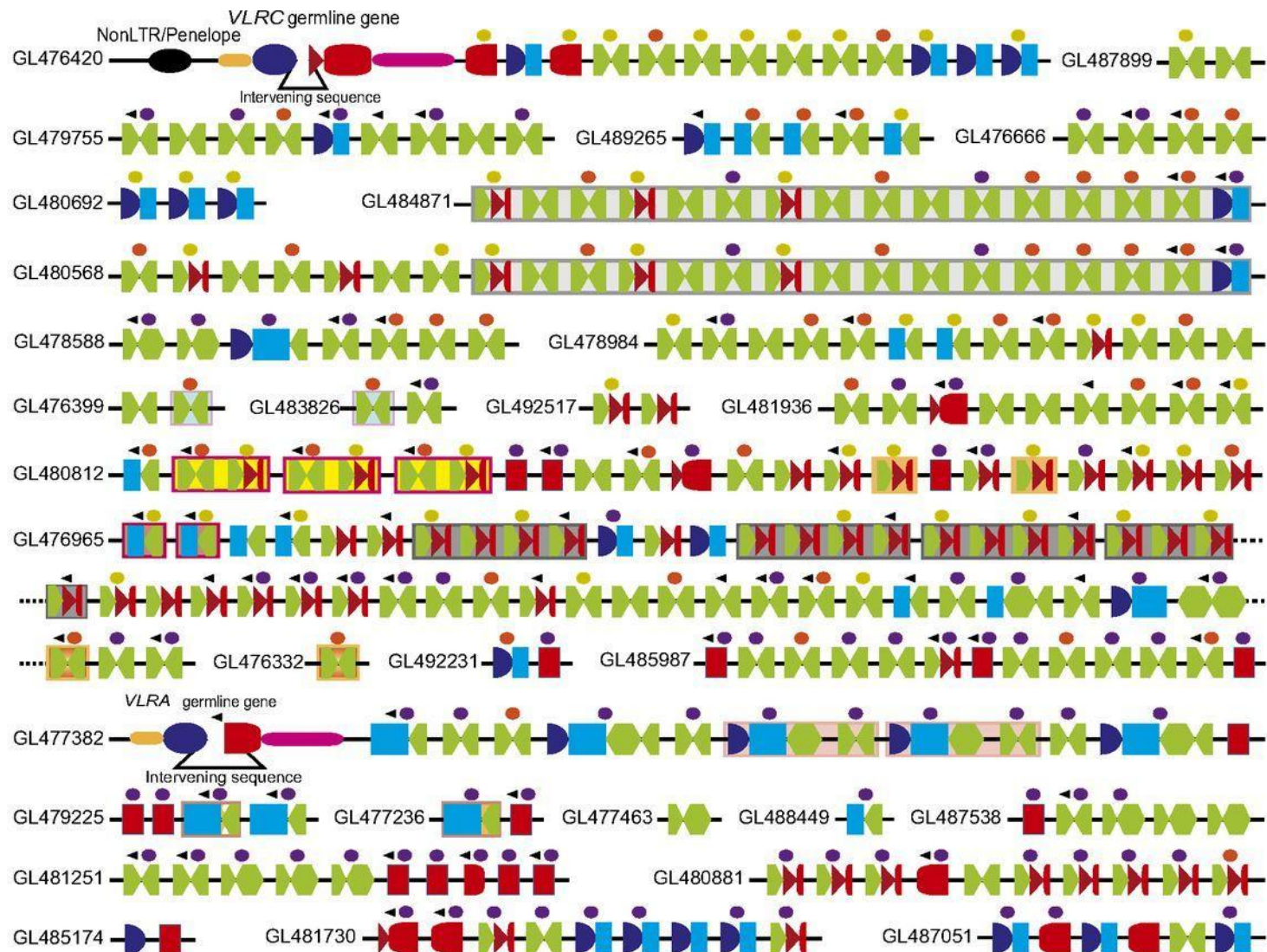
# Генерация разнообразия VLR



# VLRA и VLRC используют одни и те же элементы кассет генов



# Геномная организация локуса VLRA/VLRC



Key: LRR1-5' LRRV 3' LRRV-5' LRRV 3' LRRNT-LRR1-LRRV-5' LRRV 3' LRRNT-LRR1-LRRV LRRCT-m 3' LRRV-LRRV 3' LRR1-5' LRRV LRRV-LRRV 3' LRRCT 3' LRRV-CP-5' LRRCT 5' LRRCT 3' LRRNT CP-5' LRRCT 3' LRRNT-5' LRR1 3' LRRNT-LRR1 3' LRRNT-LRR1-5' LRRV 3' LRR1-LRRV-5' LRRV

# 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	+	-	<i>+I</i>	-
VLR37	+	-	<i>+I</i>	-
VLR73	+	-	<i>+I</i>	-
VLR87	+	+	+	-
VLR97	+	-	-	-
VLR99	-	-	-	+
VLR109	+	-	<i>+I</i>	-
VLR139	+	+	+	-

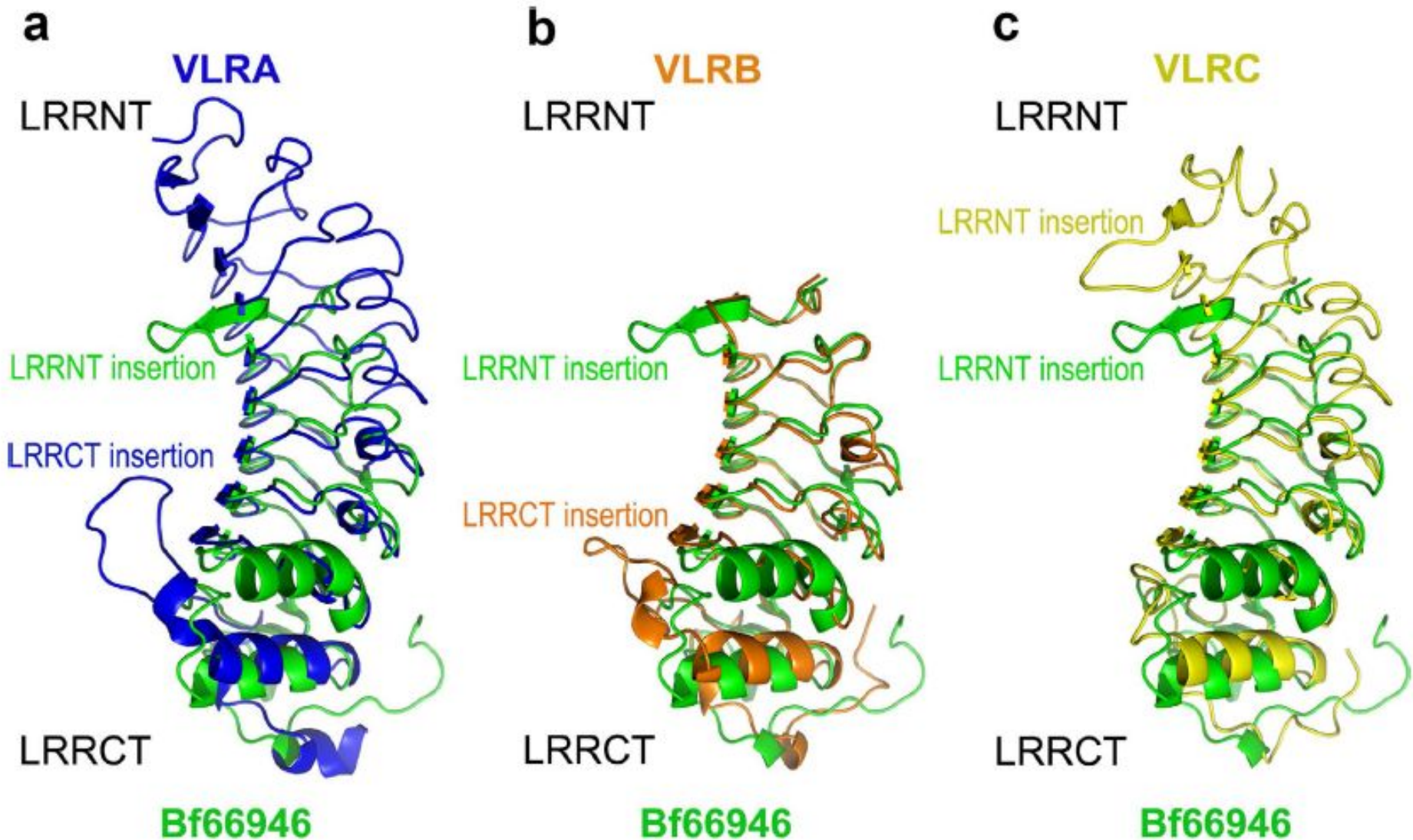


SP LRR-NT  
 MWIKWITTLVAFGALVQSAVACPSQCSCSGTEVHCQRKSLASVPAGIPTT  
 LRR-1 LRR-V  
 TRVLYLHVNEITKFEFGVFDRLVNLQQLYLGGNQLSALPDGVFDRLTQLT  
 LRR-V LRR-V CP  
 RLDLYNNQLTVLPAGVFDRLVNLQTLDLHNNQLKSIPRGAFDNLKSLTHI  
 LRR-CT  
 WLFGNPWDCACSDILYLSGWLQGHAGKEQQQAVCSGTNTFPVRAVTEASTS  
 Stalk HA-His epitope tag  
 PSEKCPGYVATTTTTPTTTTPEFIPETTTSTGYPYDVPDYASHHHHHHHVITT  
 Stalk  
 QKPKPLWNFNCTSIQERKNDGGDCGKPACTTLLNCFNLSCLCSTCALCR  
 KR

T cells: CD3<sup>+</sup>, B cells: CD19<sup>+</sup>, non B/T cells: CD3<sup>-</sup>/CD19<sup>-</sup>, monocytes identified by FSC/SSC profile.

*I* indicates partial staining of the cell population.

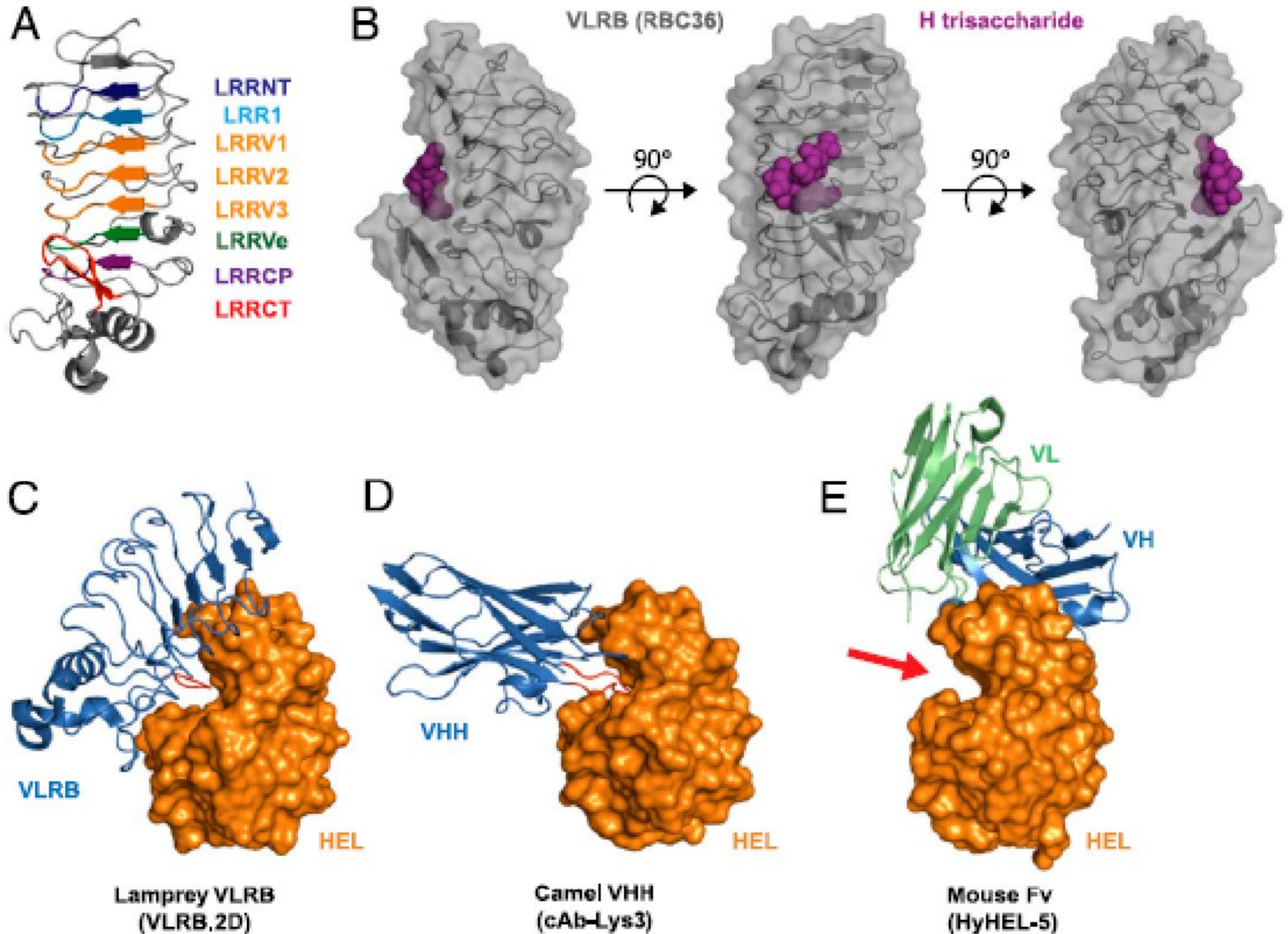
# Характер связывания антигена



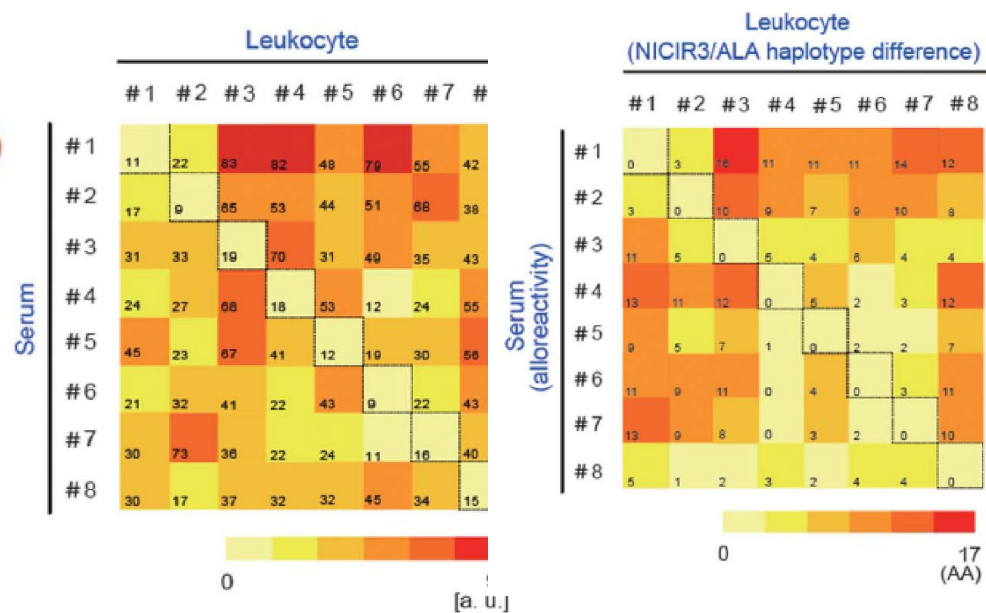
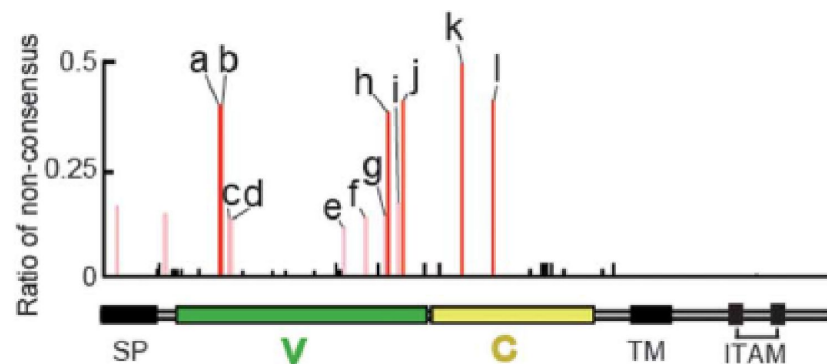
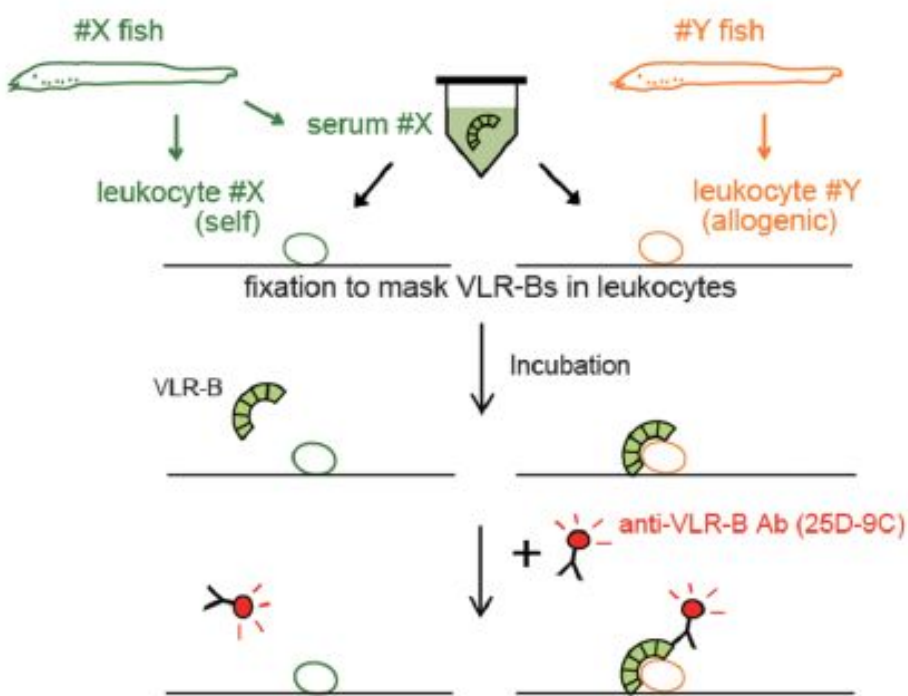




# Распознавание антигена при помощи VLRB и АТ



# 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