

Biochemie imunitního systému

Jana Novotná

Imunita

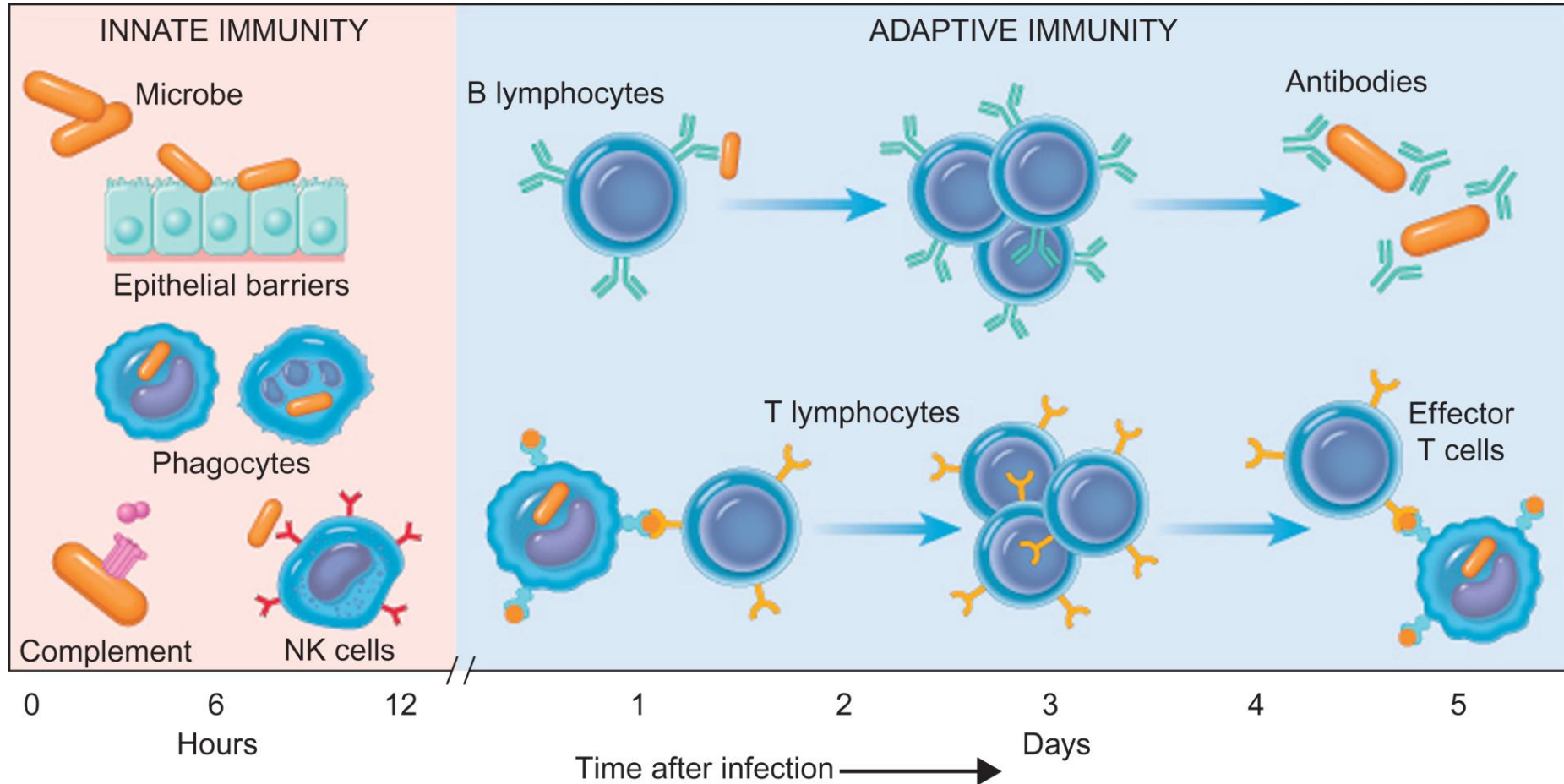
- Imunitní systém – integrovaný systém v těle, systém využívající integraci mezi orgány, tkáněmi, buňkami a jejich produkty v boji proti různým patogenům.
- Specifičnost imunitní odpovědi – schopnost rozpoznat a odlišit „vlastní“ od „cizího“.
- Schopnost uchovat si „paměť“ – zachování informace o cizorodém patogenu, alergenu...atd.

Nespecifická imunita

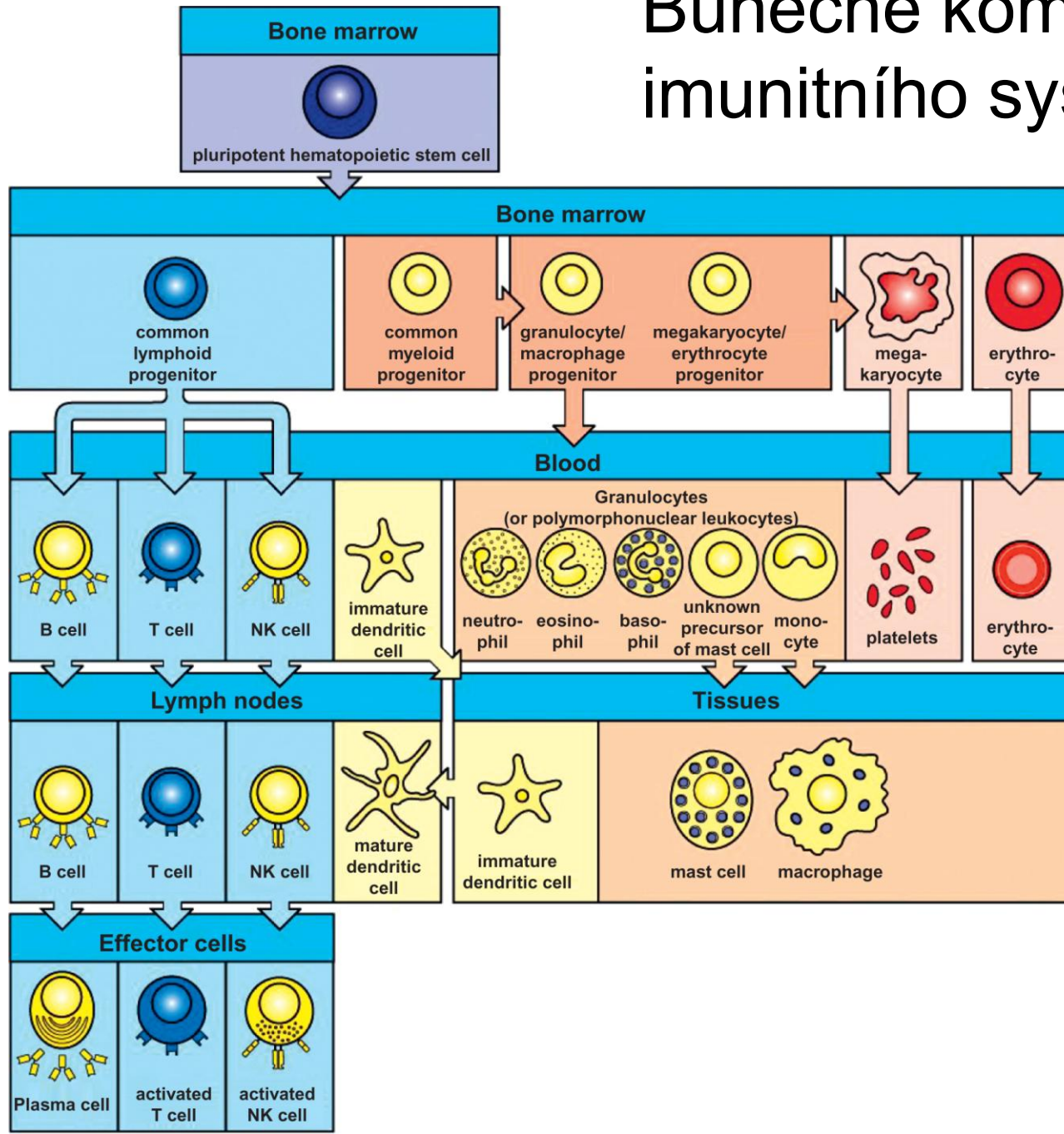
Chemické bariéry:

- kůže – nízké pH, antimikrobiální peptidy (β -defensiny), kyselina mléčná, nenasycené mastné kyseliny,
- epitely, sliznice - dýchací a gastrointestinální traktrakt,
- lysozym, fosfolipasa A – sliny, slzy, mateřské mléko
- žaludek – žaludeční šťáva, proteázy,
- neutrofily, makrofágy – pohlcení, fagocytóza patogenů.

Vrozená a adaptivní imunita



Buněčné komponenty imunitního systému



Buněčné komponenty imunitního systému – lymfoidní buňky

- **B buňky** (B lymfocyty) – rozeznávání antigenu, plasmatické buňky produkující protilátky, antigen prezentující buňky (APC), některé B buňky se diferencují na buňky paměťové.

Charakteristické receptory:

CD znaky (cluster of differentiation) - CD1, CD2 atd., povrchové IgM, IgD, MHC glykoproteiny II třídy, receptory pro komplement

- **T buňky** (T lymphocyty) – regulace adaptivního imunitního systému, centrální role v iniciaci, propagaci a kontrole specifické imunitní odpovědi na antigen
 - rozeznávání cizího od vlastního, ale až poté, když byl patogen zpracován antigen prezentující buňkou a prezentován na jejím povrchu spolu s molekulami MHC

Buněčné komponenty imunitního systému – lymfoidní buňky

Dělení T buněk – podle CD markerů dva základní podtypy

- **T_h helperské (pomocné) buňky** – regulují přirozenou i adaptivní imunitní odpověď, uvolňují cytokiny (stimulující, pro diferenciaci)
- **cytotoxické T_c lymphocyty** - schopné donutit buňku k apoptóze, popř. ji přímo zničí za pomoci cytotoxických mechanismů
 - proti nádorům, viry infikovaným buňkám, produkce $TNF\alpha$ a $TNF\beta$, rozpoznání MHC třídy I

Další podtypy:

- *natural killers* (přirození zabíječi, NK buňky), proti nádorům, viry infikovaným buňkám
- T_{reg} – regulační, T_{sup} - supresorové

Buněčné komponenty imunitního systému - myeloidní buňky

Neutrofilní granulocyty – nejčastější typ, první buňky do místa zánětu, dominantní fagocytující buňka, použití respiračního vzplanutí, přitahovány do místa aktivace komplementu komponentou C5a (chemoatraktivní peptid uvolněný z komponenty C5);

Bazofilní granulocyty – krevní „analog“ tkáňových žírných buněk, stimulovány komponentou C3 komplementu;

Žírné buňky – sídlí ve tkáních, tkáňové granulocyty, produkují cytokiny, uvolňují heparin a histamin;

Eozinofilní buňky – atakují parazity příliš velké pro fagocytózu, adherují na cizorodé organismy přes C3b komponentu komplementu, uvolňují enzymy a využívají oxidační vzplanutí.

Buněčné komponenty imunitního systému

Monocyty

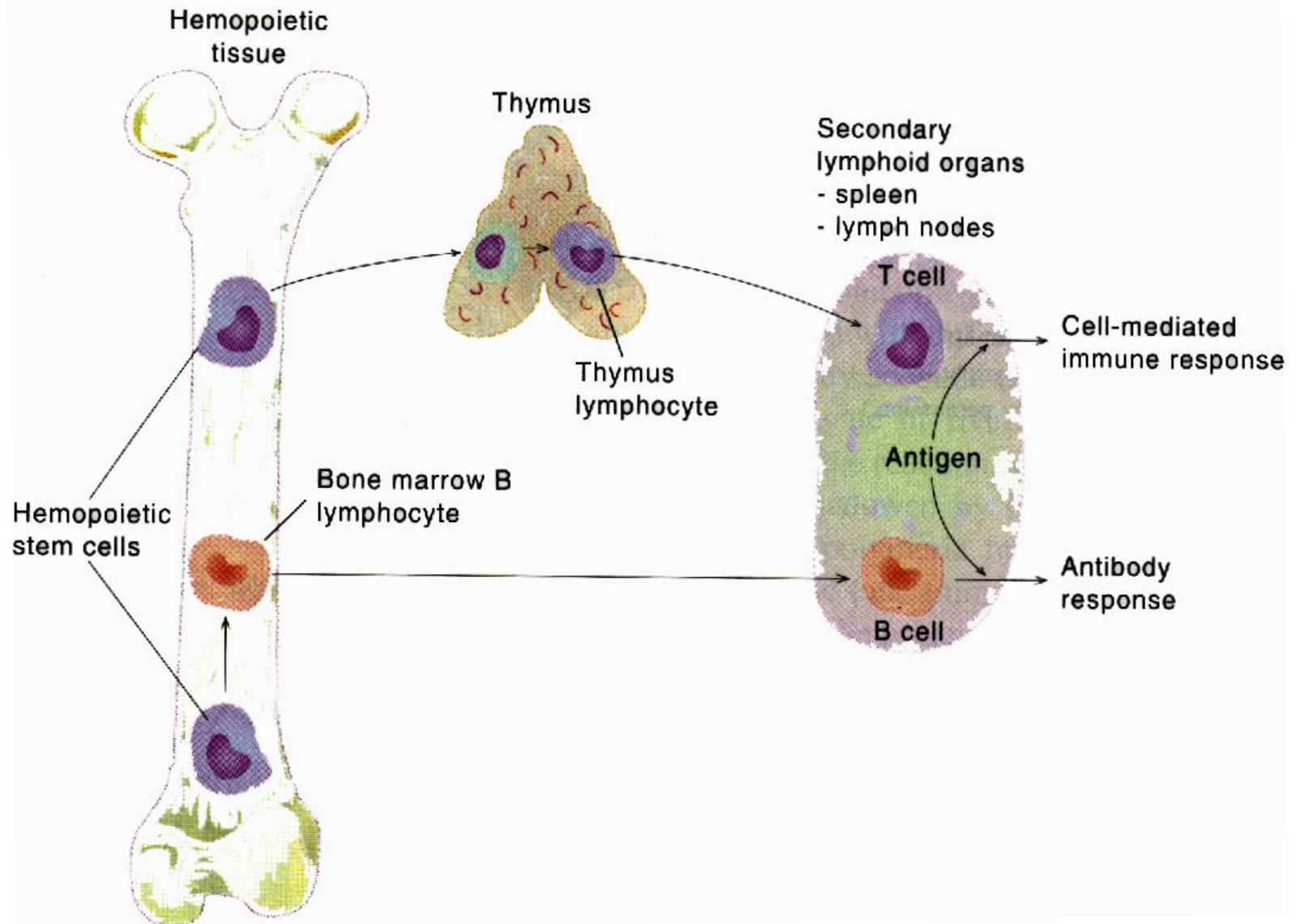
Mononukleární fagocytující buňky v krvi, zrají v kostní dřeni. Prekurzory makrofágů, procesují antigeny na peptidy a prezentují je T buňkám

Makrofágy

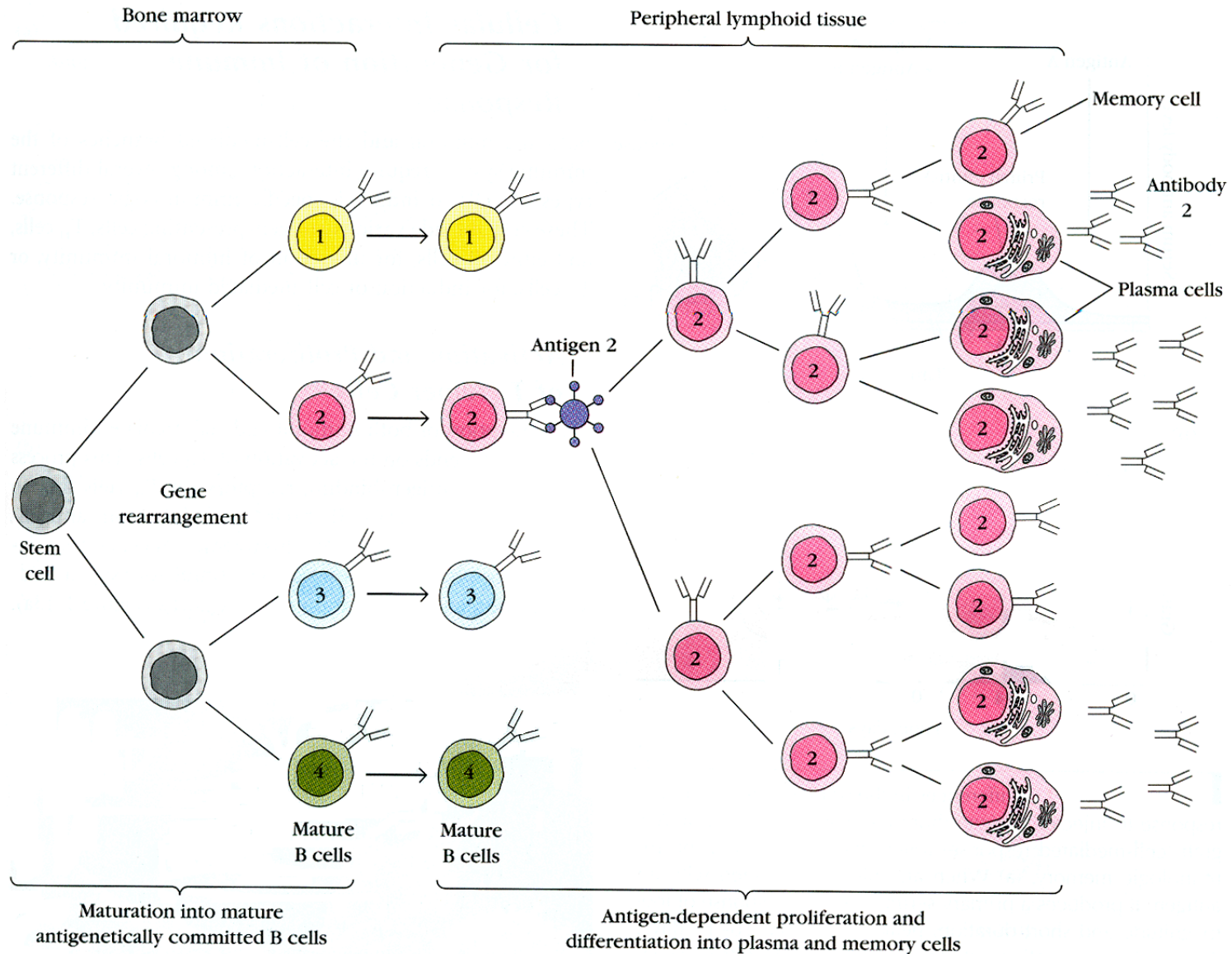
Tkáňové fagocyty, procesují antigeny na peptidy a prezentují je T buňkám, hlavní proti bakteriím virům a prvokům.

Dendritické buňky – kůže (Langerhansovy buňky), lymfatické uzliny a slezina. Rozpoznávají a pohlcují cizorodé sacharidové antigeny.

Adaptivní imunita



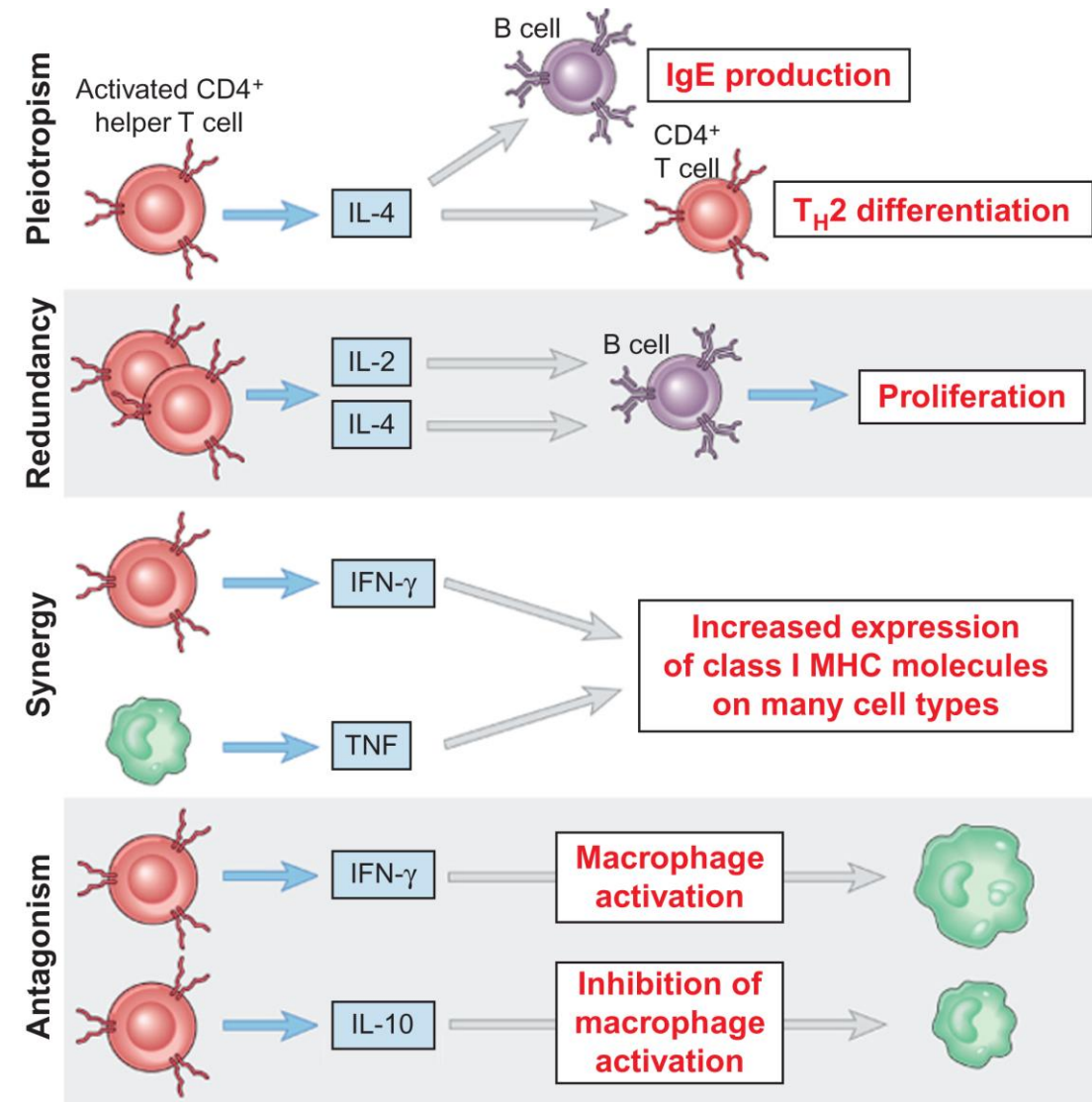
Maturation and selection of B lymphocytes



Komunikace mezi složkami imunitního systému

- Signály, které aktivují nebo inhibují imunitní buňky vykonávat jejich funkci v rámci imunitního systému
 - povrchové bílkoviny – T buněčné receptory, hlavní major histokompatibilní komplex (MHC), ko-stimulační molekuly
- Komunikace buněk přímým kontaktem mezi buňkami nebo pomocí rozpustných faktorů – cytokinů, s různě širokým účinkem
 - endokrinním, parakrinním autokrinním

Komunikace mezi složkami imunitního systému



Funkčnost cytokinů

1. pleiotropní – různý účinek
2. redundantní – mnoho různých účinků na různé buňky
3. synergistický – vzájemný zesilující účinek
4. antagonistický – jeden neguje funkci druhého

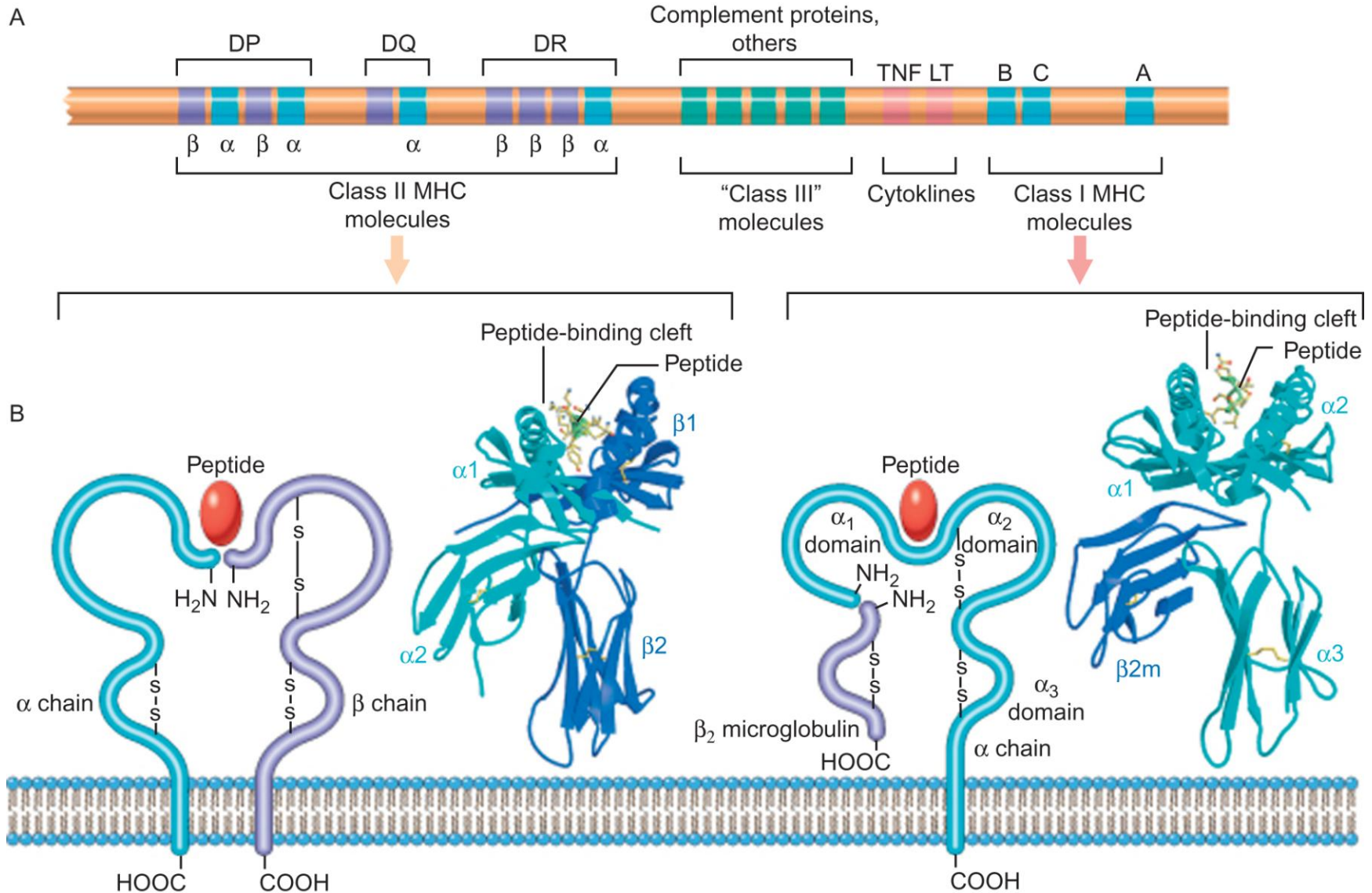
Cytokiny

- *Lymfokiny* - produkují aktivované *T-lymfocyty*, řídí odpověď imunitního systému signalizací mezi imunokompetentními buňkami.
- *Interleukiny* - cílové buňky jsou hlavně *leukocyty*.
- *Chemokiny* - specifická třída, zprostředkování *chemotaxe* mezi buňkami, stimulují pohyb leukocytů a regulují jejich migraci z krve do tkání.
- *Monokiny* - produkují hlavně mononukleární buňky, jako jsou *makrofágy*.

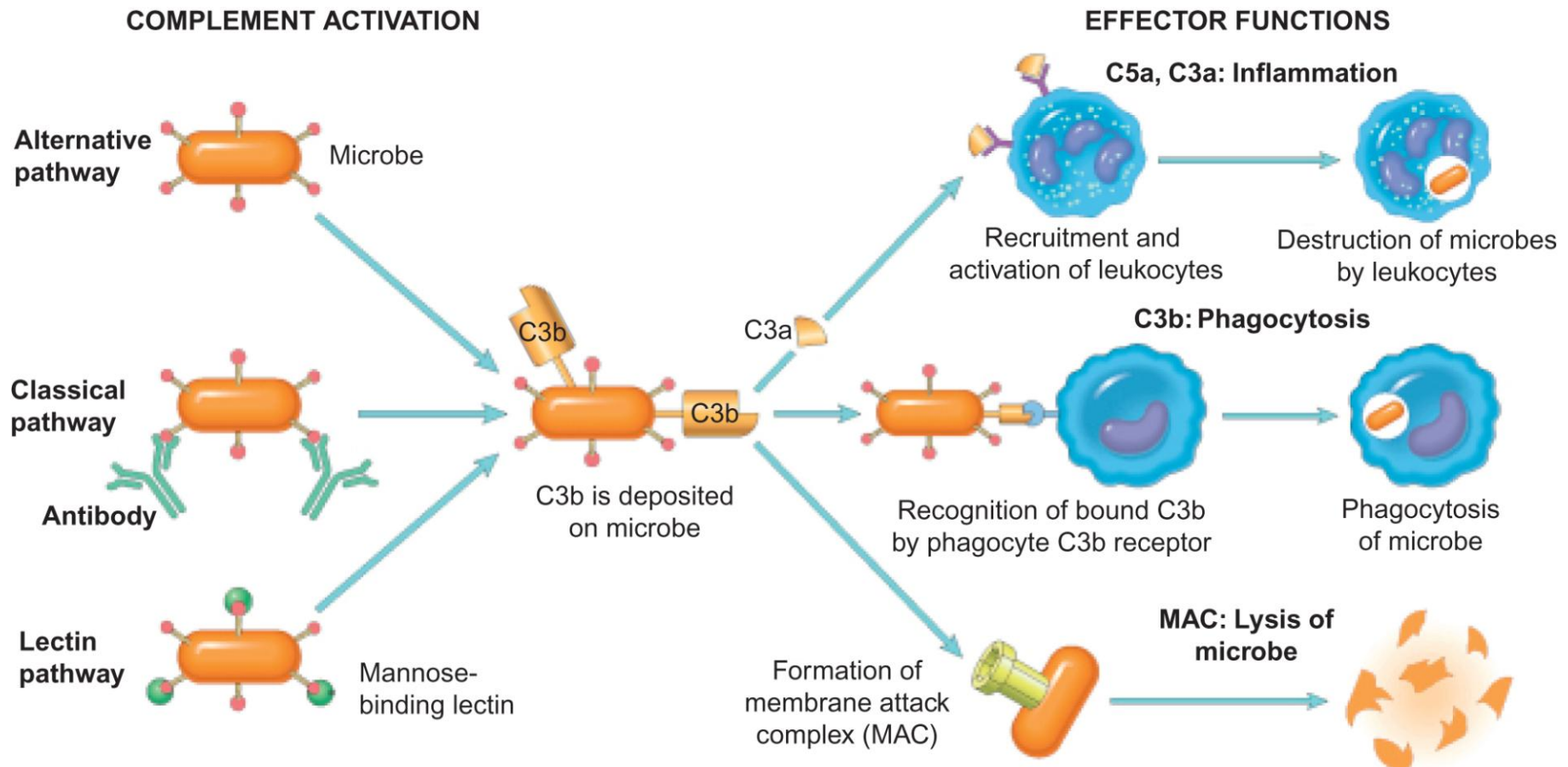
Hlavní histokompatibilitní komplex (MHC)

- Molekuly buněčného povrchu kódované velkým souborem vysoce polymorfních, evolučně daných genů
- Hlavní úloha - procesování a vazba antigenů
- U člověka označován jako HLA systém (*human leukocyte antigen*)
- Dva hlavní typy HLA bílkovinných molekul
 - **molekuly I. třídy** – membránově vázané glykoproteiny, na povrchu všech jaderných buněk, důležité pro rozpoznání buněk a histokompatibilitu. Cizí antigen (virový, nádorový) je prezentovaný ve spojení s těmito antigeny - umožní cytotoxickým T lymfocytům (CD8+) reagovat (např. lyzovat buňky) – HLA restrikce. Zdravé buňky jsou ignorovány
 - **molekuly II. třídy** - membránově vázané glykoproteiny na povrchu pouze některých buněk, hlavně antigen prezentujících buněk (APC) které následně předkládají zpracovaný antigen T lymfocytům CD4+ (helper)
 - „molekuly III. třídy“ – ostatní proteiny jako složky komplementu, cytokiny, enzymy.

HLA kompleks, struktura HLA molekul



Komplementový systém



Komplementový systém

- Přirozený imunitní systém, rozeznává vlastní od cizího.
- První reakce na setkání s mikrobem a jeho eliminace.
- Jedna z hlavních efektorových drah zánětu.
- Systém 19 faktorů – enzymy, přítomné v krvi jako zymogeny.
- Kaskádová aktivace jednotlivých komponent.
- Syntéza v játrech (parenchym), makrofágy, monocyty, G.I. a močovým systémem, neutrofily (skladují velké množství některých komponent komplementu).

Komplementový systém

- ***Dráha klasická*** - fylogeneticky nejmladší, aktivace komplexem antigen-protilátka.
 - jednotlivé složky označovány jako komponenty C1 – C9
- ***2. Dráha alternativní*** - fylogeneticky nejstarší, aktivace povrchem patogenu
 - jednotlivé složky označovány jako faktory B, D a properdin
- ***3. Dráha lektinová (manose-binding lectin, MBL)*** – varianta klasické dráhy
- Dráhy se od sebe liší způsobem aktivace klíčové složky **C3**

Klasická dráha

Komplex
antigen/protilátka
povrch patogenu

C1q, C1r, C1s
C4
C2

Lektinová dráha

Manosu vážící lektin
vazba na manosu
povrchu patogenu

MBL, MASP-1, MASP-2
C4
C2

Alternativní dráha

Povrch patogenu

C3
B
D

C3 konvertáza

C3a, C5a

Peptidy, mediátory
zánětu, usnadnění
fagocytózy

C3b

Vazba na receptory
fagocytujících buněk

Opsonizace patogenu
odstranění
imunokomplexu

Terminální komplex
komponent
C5b, C6, C7, C8, C9

Membránu atakující
komplex (MAC), lýza
patogenu

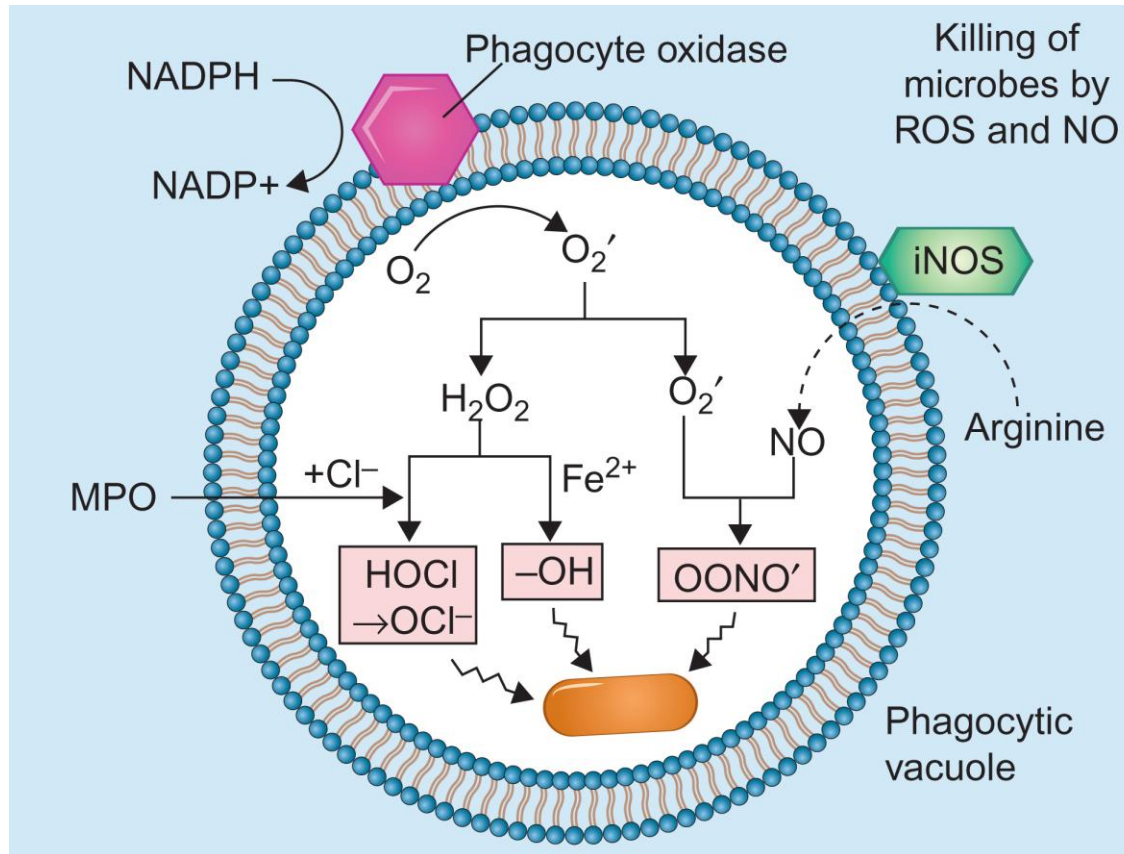
Hlavní účinky komplementu

- Stimulace chemotaxe - **C3a, C5a** jsou *anafylatoxiny* (hormonům podobné peptidy). Přitahují všechny typy fagocytujících buněk (neutrofily, makrofágy, bazofily).
 - způsobují kontrakci hladkých svalových buněk zvyšuje se permeabilita cévní stěny (to vede k edému).
 - uvolnění histaminu (žírné buňky, bazofily), uvolnění lysozomálních enzymů z granulocytů.
- Zprostředkování *opsonizace*: fagocytující buňky mají na svém povrchu receptory pro složky komplementu.
- Odstranění imunokomplexů, fagocytóza

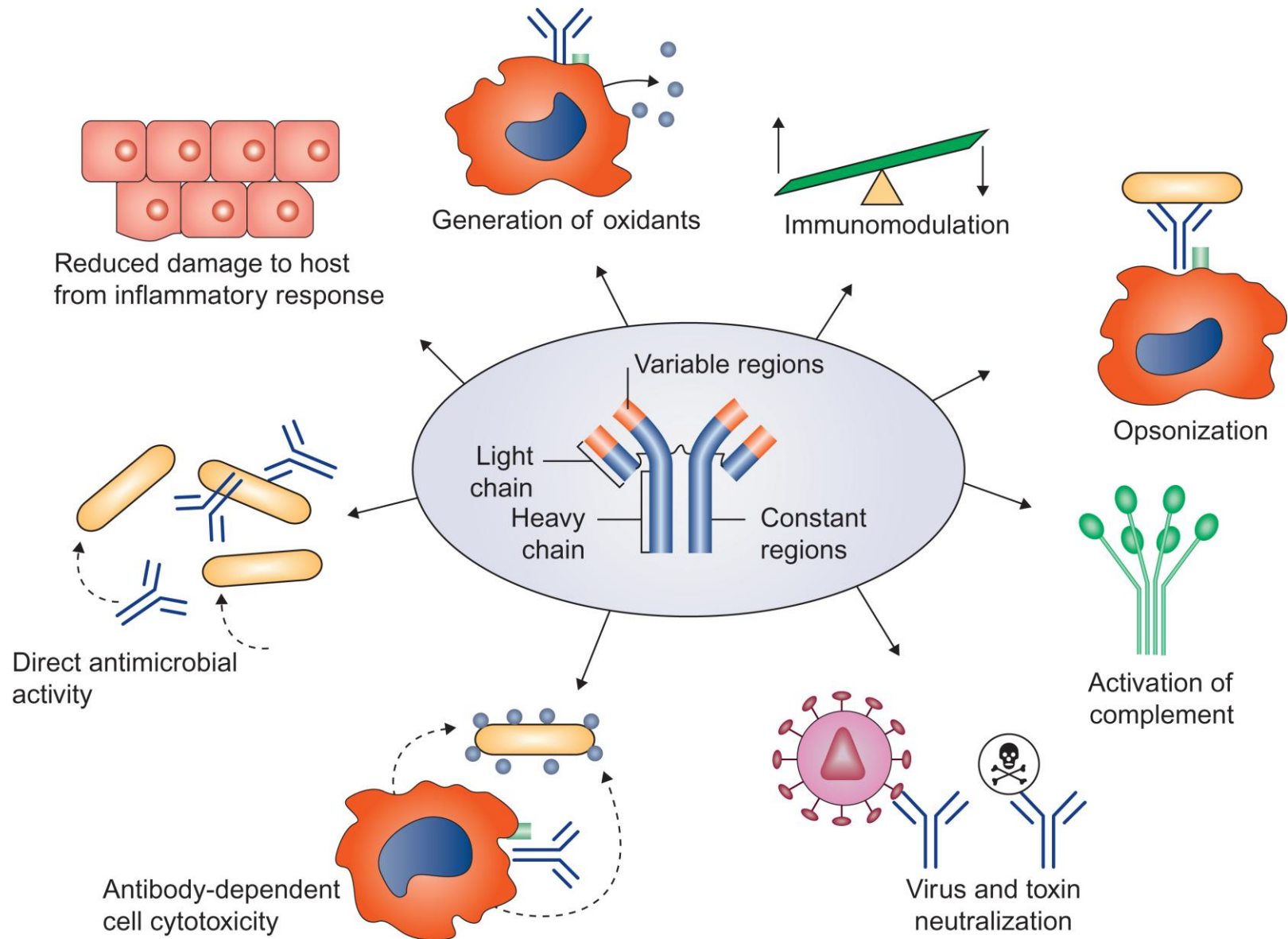
Mediátory zánětu

- Leukocyty uvolňují různé mediátory stimulující a regulující zánět.
- Prozánětlivé cytokiny z makrofágů – IL1, IL6, TNF- α jsou endogenní pyrogeny. Produkce C-reaktivního proteinu játry.
- Žírné buňky, bazofily, neutrofily, v pojivové tkáni a krevní destičky – produkce látek zvyšující vasodilataci (histamin, kininy, leukotrieny, prostaglandiny).

Produkce mikrobicidních reaktivních kyslíkových intermediátů ve fagocytárních vezikulech



Biologická funkce protilátek



Struktura imunoglobulinu

4 polypeptidové

řetězce:

2 identické těžké

(H)

2 identické lehké

(L)

H řetězce: μ , δ , γ , α , ϵ
(rozdíly ve složení AK)

L řetězce: κ , λ

Izotypy = třídy IgG:

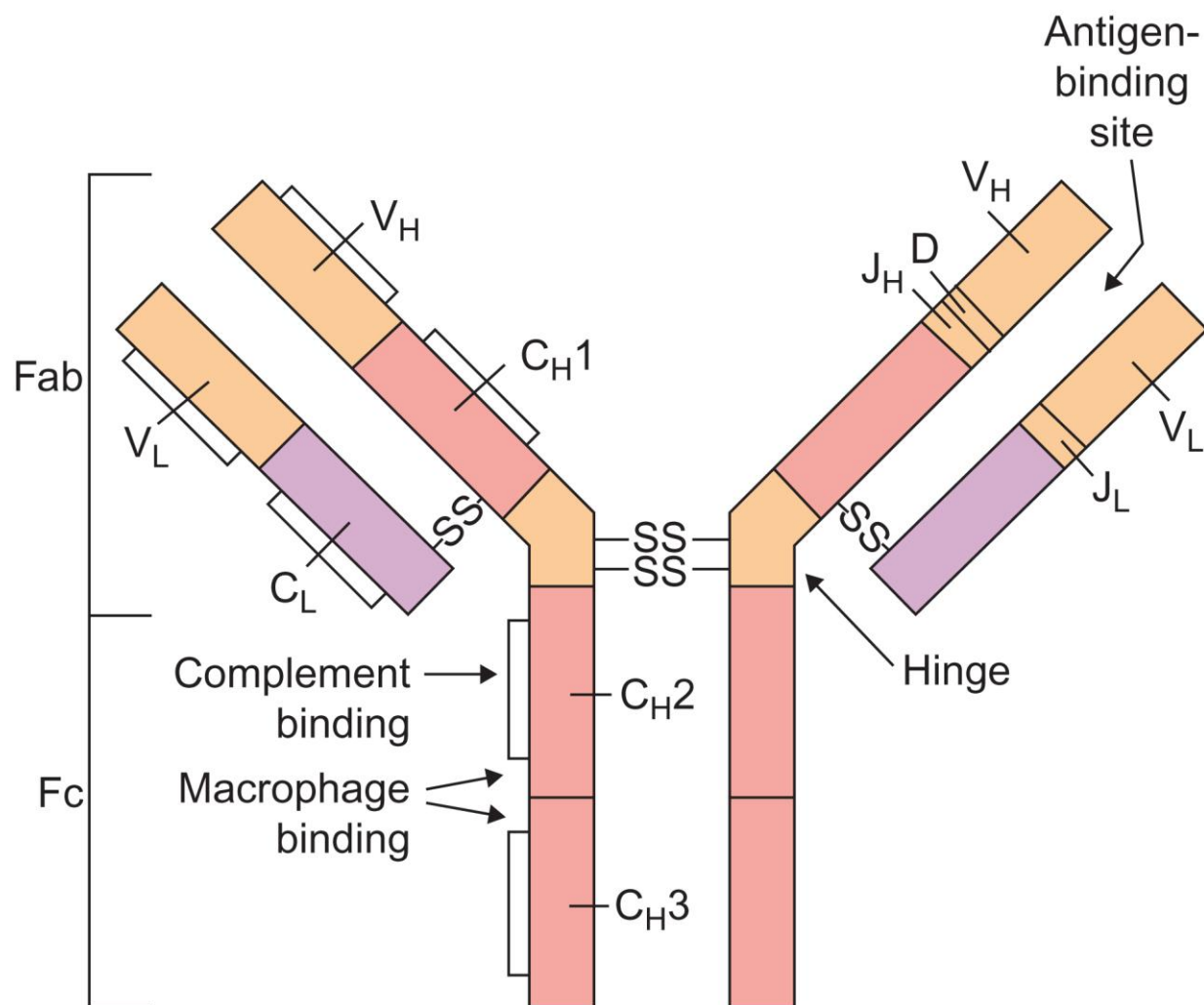
IgM (μ)

IgD (δ)

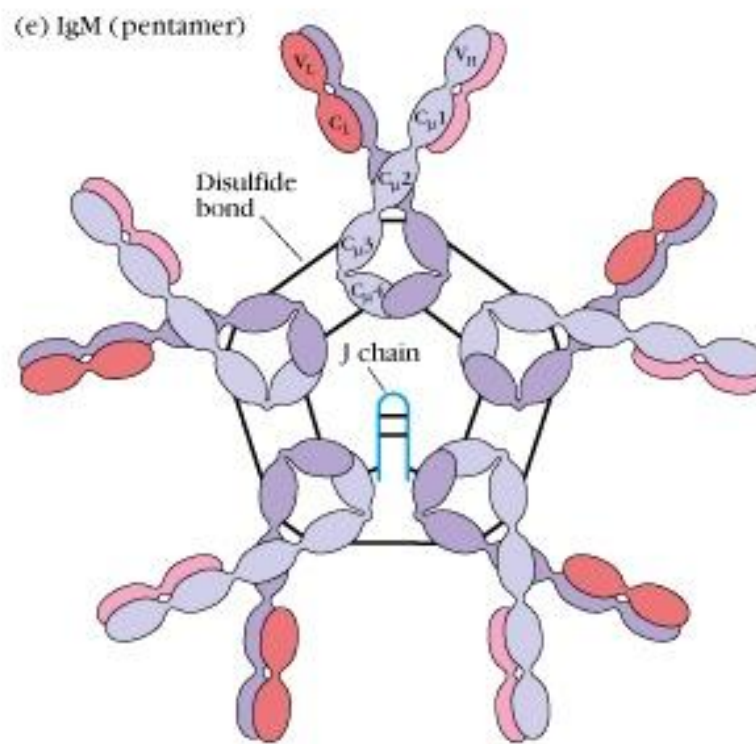
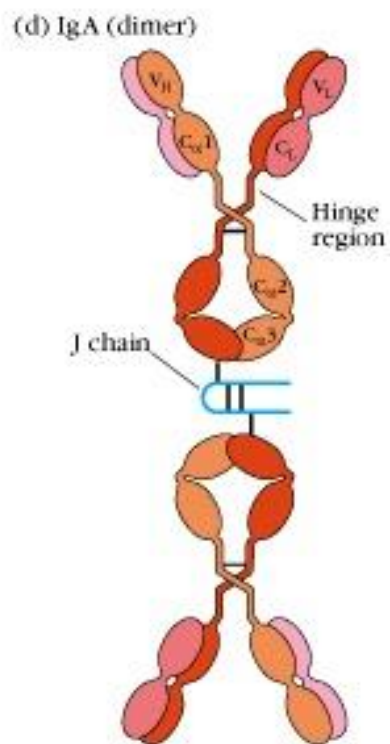
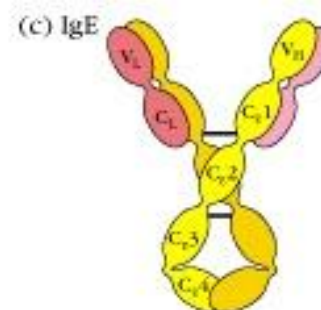
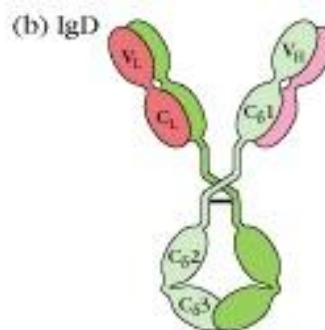
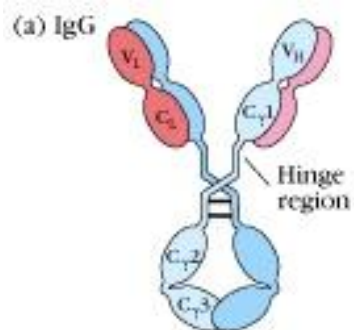
IgG (γ)

IgA (α)

IgE (ϵ)



Třídy imunoglobulinů



Diverzita protilátek

- Lidský imunitní systém musí být schopen produkovat protilátky proti veškerým cizím antigenům.
- Problémem je, že imunitní systém musí zvládnout syntézu více jak miliardy různých protilátek.
- Tato obrovská protilátková rozmanitost vzniká náhodným výběrem z několika genů a jejich sestřihem.

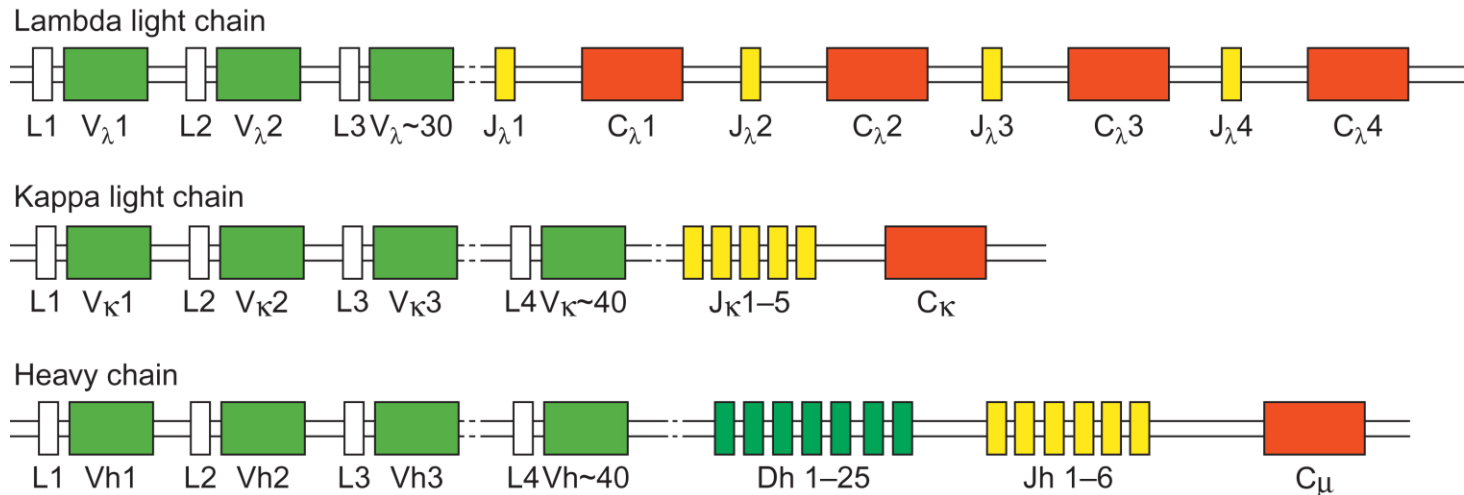
Genetické základy tvorby imunoglobulinů

Geny pro H-řetězec (14. chromozóm)

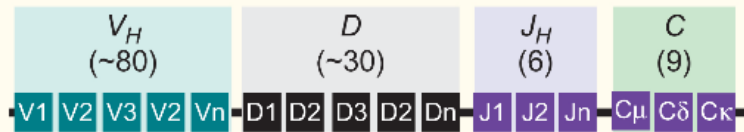
- geny se člení do sekvenčních oblastí **V**, **D**, **J**, **C** (mezi nimi jsou dlouhé nekódující sekvence)
 - V (několik set – zajišťují **variabilitu**)
 - D (diverzita, cca 50)
 - J (spojovací, 6)
 - C (kódují izotypy Ig - C μ , C γ , C α , C δ , C ϵ)

Geny pro L-řetězec □ (κ - 2. chromozom, λ - 22. chromozom)

- struktura jednodušší – **V**, **J**, **C**



Heavy-chain genes



$D \rightarrow J_H$ rearrangement

Exonuclease deletion
N addition (TdT)



$V_H \rightarrow D-J_H$ rearrangement

Exonuclease deletion
N addition (TdT)



Rearranged DNA

Transcription
RNA splicing



mRNA
Translation

Variable region

Heavy-chain polypeptide

Light-chain genes



$V_\kappa \rightarrow J_\kappa$ rearrangement



DNA rearrangement



Rearranged DNA

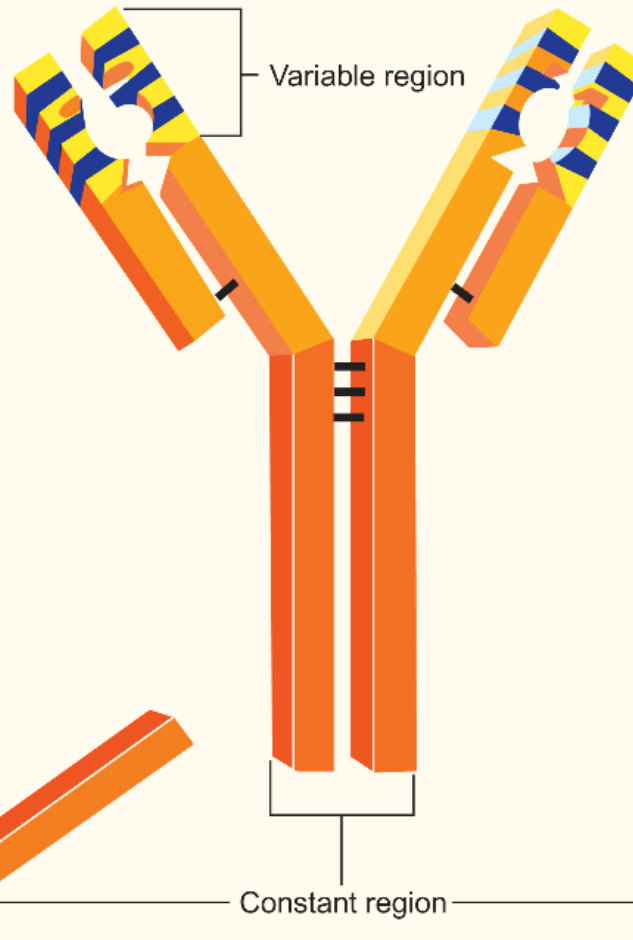
Transcription
RNA splicing



mRNA
Translation

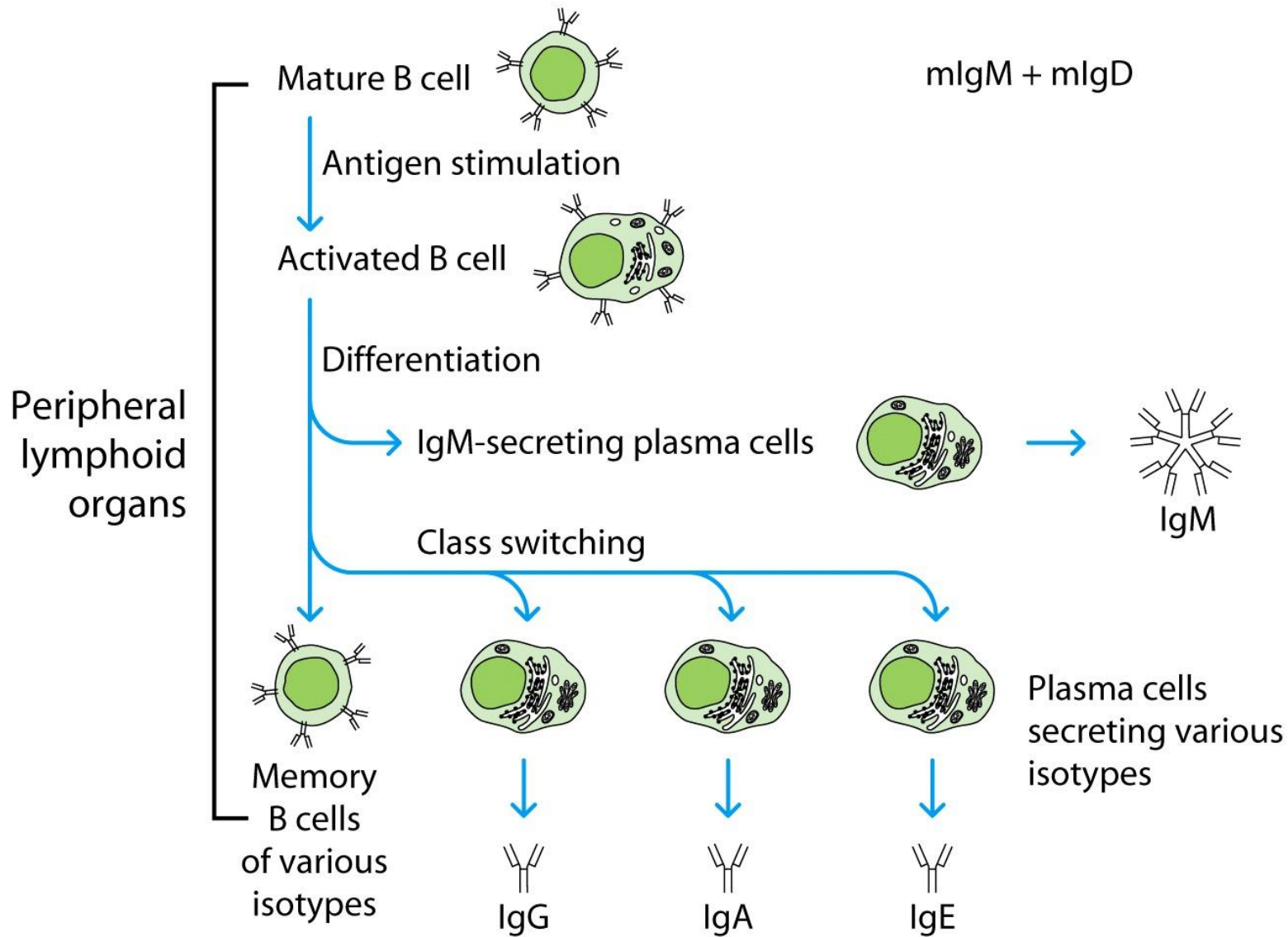
Variable region

Light-chain polypeptide



Izotypový přesmyk

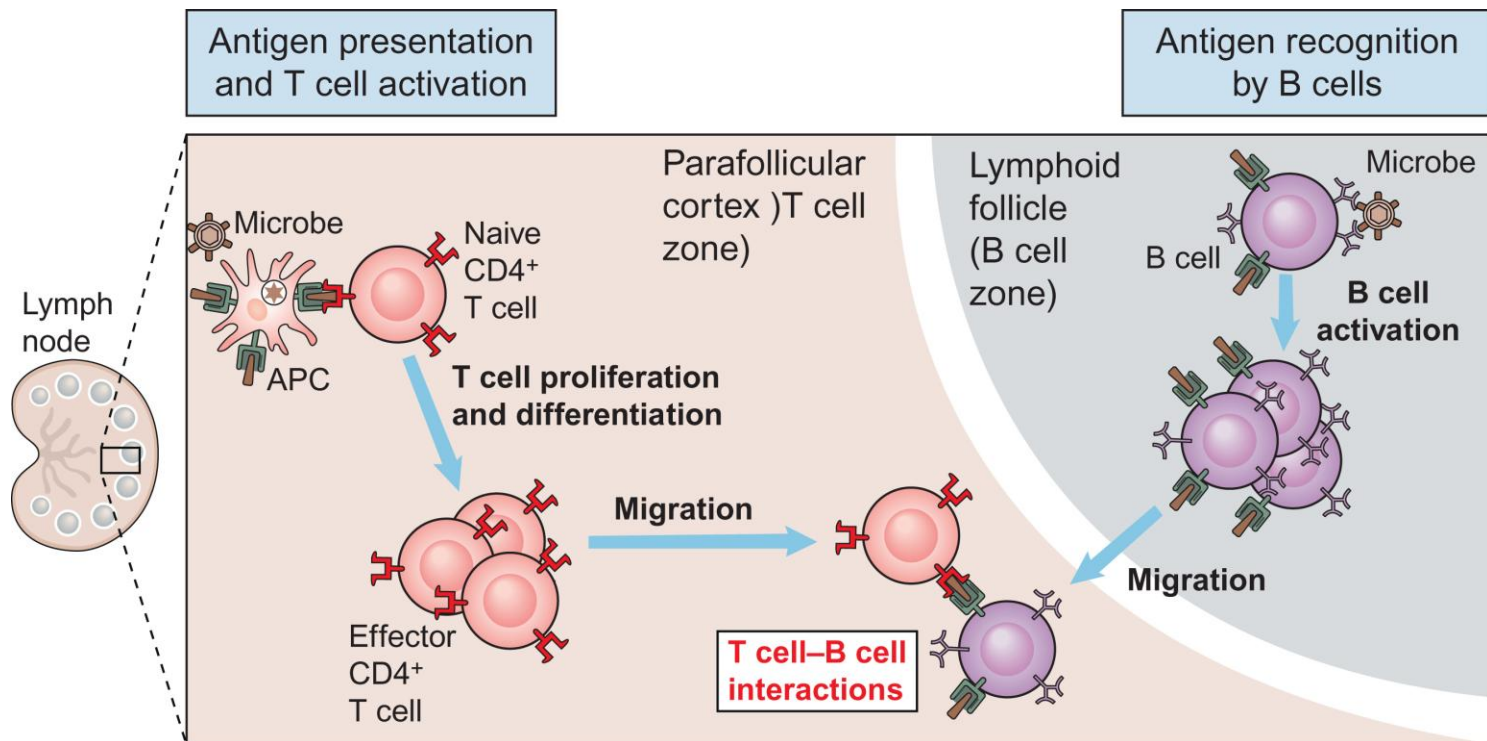
- v průběhu imunitní odpovědi na antigen dochází k přesmyku od tvorby IgM k produkci IgG nebo jiných tříd Ig
- mechanismus: segment C μ je vyštěpen a na jeho místo se dostane v pořadí další segment př. C γ (produkce protilátek IgG)
- směr přesmyku (volbu izotypu) regulují cytokiny - hlavně **IL-4** (stimuluje produkci IgG1, IgE), TGF- β , IL-10 ...
- změna se týká konstantní domény H-řetězce; **antigenní specifita je zachována**



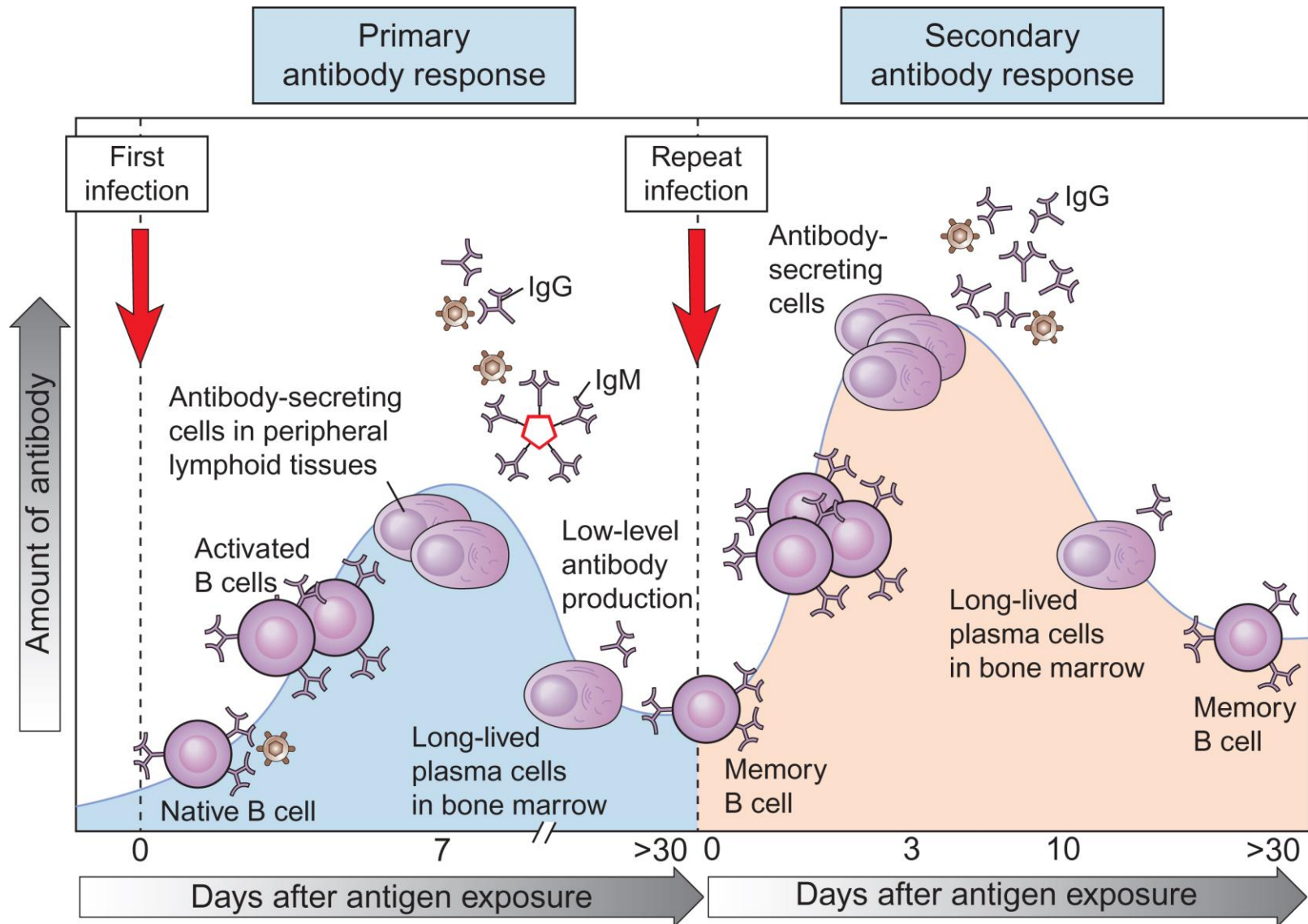
Rozeznávání antigenu T a B buňkami v lymfatické uzlině

B buňky rozeznávají specifický antigen v rozpustné formě pomocí membránově vázaného imunoglobulinu.

T buňky rozeznávají specifický antigen jako fragment peptidu pomocí buněk prezentujících antigen (APC), většinou makrofágy, spolu c MHC II. třídy



Primární a sekundární protilátková odpověď



- **Imunitní systém** je souhrn mechanismů zajišťujících integritu organismu.
- Rozeznává a likviduje cizí či vlastní, ale potenciálně škodlivé struktury.
- Projevuje se obranyschopností, ale na druhou stranu i autotolerancí.

Použitá literatura

N.V. Bhagavan, Chung-Eun Ha:
Essentials of **Medical Biochemistry**
With Clinical Cases