

Základní molekuly imunitního systému

Základní rozdělení molekul

- Molekuly solubilní (rozpustné)
- vysokomolekulární
 - cytokiny, receptory pro cytokiny
 - složky komplementu (C)
 - protilátky, imunoglobuliny (Ig)
- nízkomolekulární
 - NO

- liniová



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

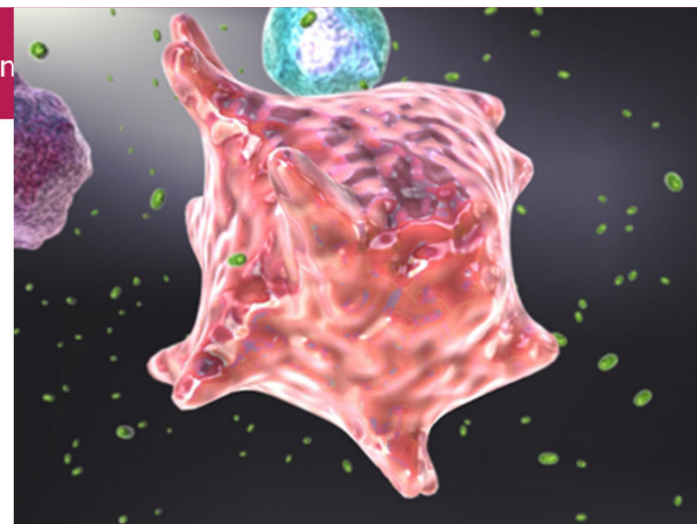
Základní rozdělení molekul

- Molekuly membránové
- PPR (PRR)
- adhezivní a kostimulační molekuly
- MHC glykoproteiny I. a II. třídy (HLA)
- TCR, BCR



Cytokiny

- Proteinové regulátory buněčné komunikace



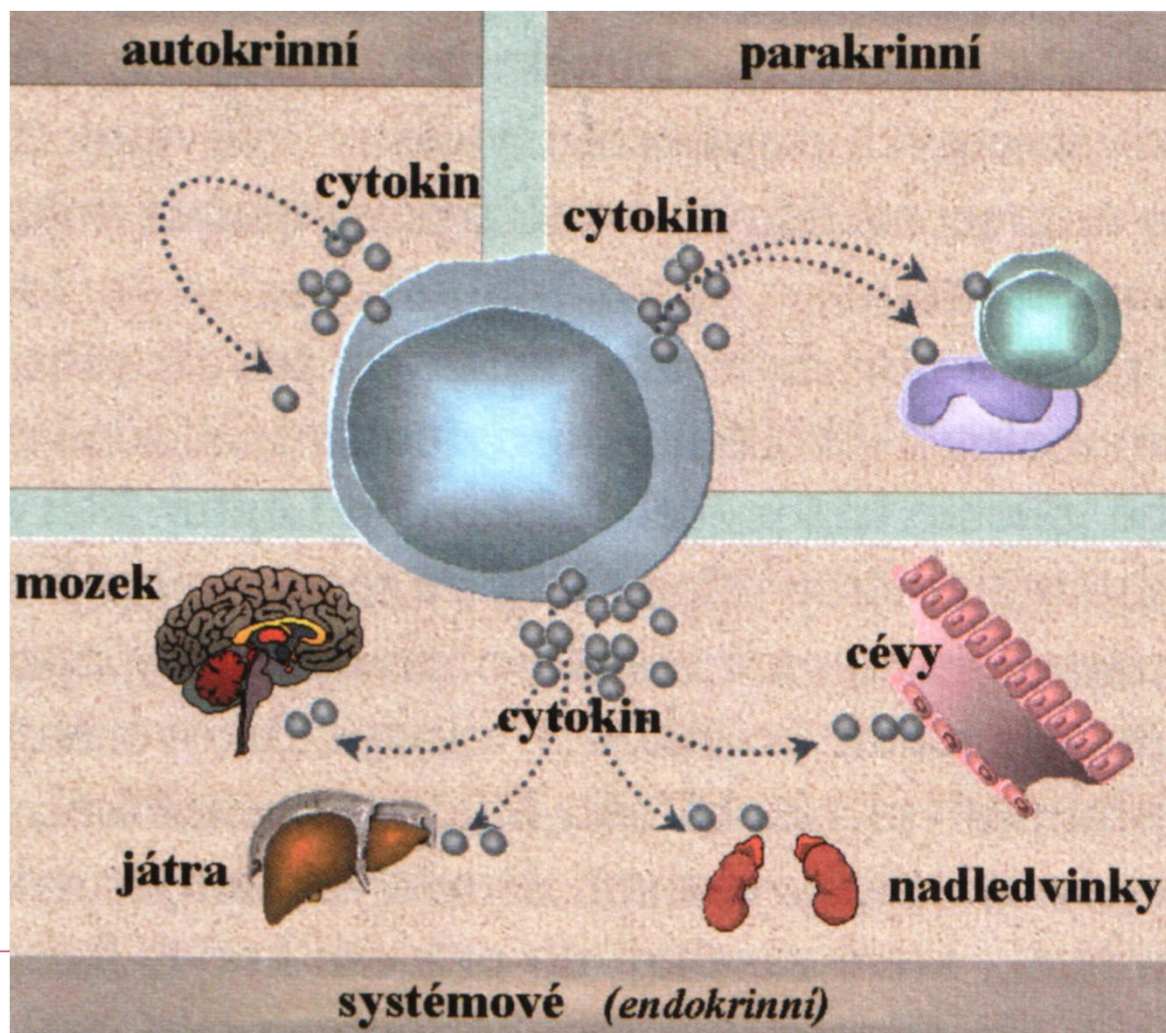
	Endokrinní hormony	Cytokiny
Místa produkce	málo	mnoho
Cílové buněčné typy	málo	mnoho
Přítomnost v cirkulaci	ano	zřídka
Biologická úloha	homeostáza	boj proti infekci, reparace poškození
Pleiotropismus účinků	nízký	vysoký

Působení cytokinů

- buněčná aktivace, proliferace, efektorové funkce
- aktivují nitrobuněčné signální systémy
 - aktivují kinázy, přenosové molekuly STAT, fosforylují transkripční faktory



Působení cytokinů



Klasifikace podle funkce

- cytokiny regulující krve tvorbu
- interferony
- cytokiny regulující B a T lymfo:
heterogenní skupina, IL-2
- pluripotentní prozáněťové cytokiny: IL-1 (a, b), IL-6
- rodina tumor nekrotizujících faktorů: TNFa, TNFb

-
- transformující růstové faktory: TGFa, b
 - chemokiny

Cytokiny regulující krvetvorbu

- SCF stem cell factor
- CSF: G-, M-, GM-CSF
- IL-3 produkován T lymfocyty a NK
- erythropoetin, trombopoetin

Interferony (IFN)

- syntéza v napadených buňkách → inhibují replikaci virů: váží se na dosud zdravé buňky a indukují tvorbu proteinů bránících replikaci virové RNA.
- rezistence proti viru vzniká během několika minut.
- IFN α , IFN β : produkovány jadernými bb po stimulaci
- IFN γ – TH1, NK b.
 - protinádorové, imunomodulační účinky
 - zesiluje expresi HLA II. třídy na APC
 - Aktivuje makrofágy



Interleukiny (IL)

- zajišťují komunikaci mezi leukocyty
- IL-1až IL-27
- IL-1: α a β
- Jeden ze základních mediátorů odpovědi na infekci nebo poškození
- IL-1 α : produkován monocyty, makrofágy, neutrofily
- endogenní pyrogen – propojuje imunitní a neuroendokrinní s.
- aktivační faktor T lymfocytů
- modulace exprese adhezivních molekul leukocytů
- IL-6: podobné účinky jako IL-1
- produkován T a B lymfocyty, monocyty
- reguluje diferenciaci B lymfocytů
- stimulace hepatocytů k syntéze proteinů akutní fáze
- podávání rekombinantního IL-6: diagnostika sepse a rejekce orgánů



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Interleukiny (IL)

- IL-2: produkován TH1 po antigenní stimulaci
- funkční po vazbě na receptor
- aktivuje tlumivé TC a NK bb
- dává 2 signál pro aktivaci a diferenciaci B bb
- IL- 4, 5, 13
- jsou produkovány TH2 subsetem
- IL-4 tlumí TH1 subset, izotypové přepnutí na produkci IgE
- IL-12
- podmiňuje diferenciaci T bb do subsetu TH1
- IL-25
- je produkován TH2 subsetem
- stimuluje produkci cytokinů IL-4, IL-5 a IL-13

Tumor nekrotizující faktory (TNF)

- cytotoxické a cytolytické působení na nádorové buňky
- produkce po aktivaci např. LPS
- TNF α
- kachektin (makrofágy, NK bb, žírné bb), obecný aktivační vliv na IS, aktivace zánětu, mediátor septického šoku
- produkován bb monocyto-makrofágové linie
- TNF β : lymfotoxín (Tc lymfocyty), účast při rezistenci proti infekcím
- produkován T a B lymfocyty

Transformační růstové faktory (TGF α , β)

- rozdílná struktura, biologická aktivita, receptory
- TGF α – podporuje replikaci DNA, tím mitózu a hojení ran, ale také angiogenezi a tumorigenezi
 - Prozánětlivý účinek
- TGF β – inhibiční imunoregulační působení, tím imunosuprese a usnadnění tumorigeneze
 - Izotypový přesmyk na IgA
 - Protizánětlivý účinek

Chemokiny

- Zajišťují:
- **Pohyb (chemotaxi) a aktivaci** leukocytů a T lymfocytů po chemotaktickém spádu
- Např. při fagocytóze
- Velikost 8 – 10 000 Da
- účinek po vazbě na receptory
- IL-8, NAP-2, MIP-1, RANTES, C5a, C3a



Růstové faktory

- důležité v průběhu embryonálního a postnatálního vývoje;
- TGFb pro fibroblasty,
- PDGFb destiček pro sval. bb (reparace),
- bazický bFGF pro fibroblasty



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

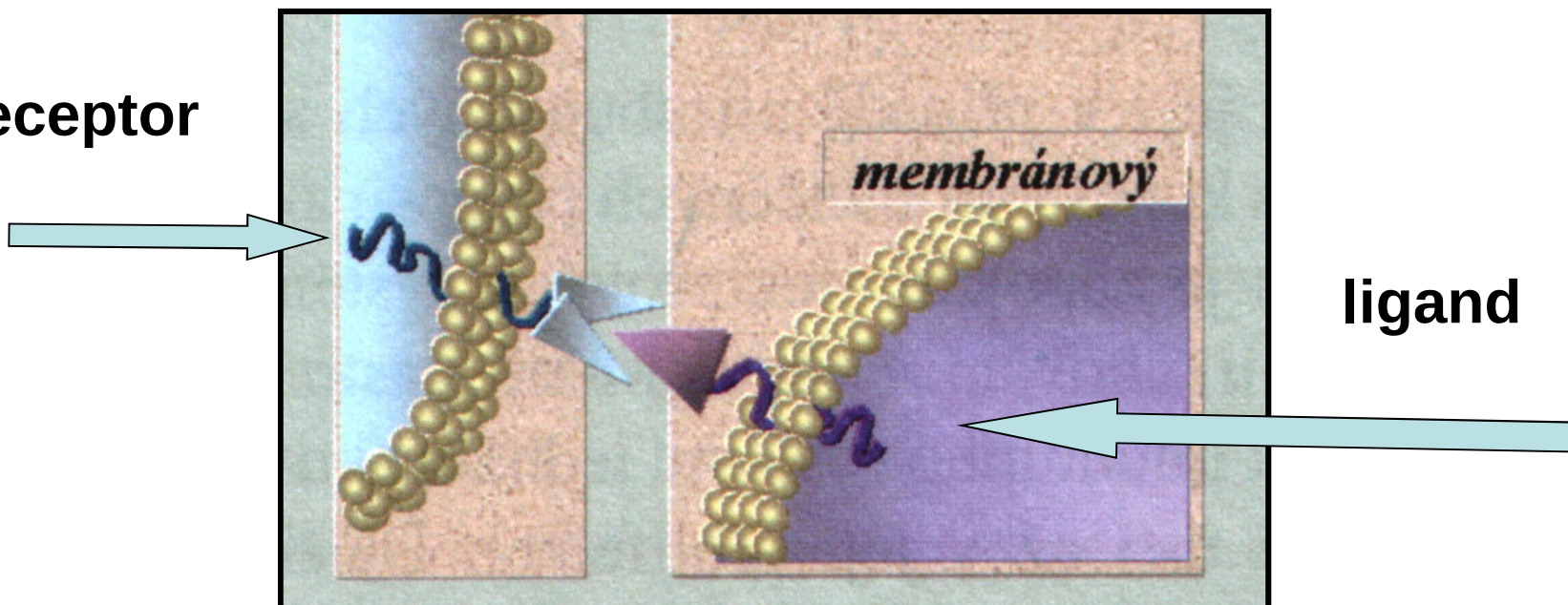
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Laboratorní detekce cytokinů

- Koncentrace in vivo v tělních tekutinách velmi nízká:
 - cytokiny jsou velice účinné
 - řádově mg/l
 - obtížnost měření
- Laboratorní metody:
- Sendvičová EIA metoda – ELISA
- RT-PCR, in-situ hybridizace
- průtoková cytometrie

Adhezivní molekuly

receptor



ligand

ADHEZNÍ MOLEKULY

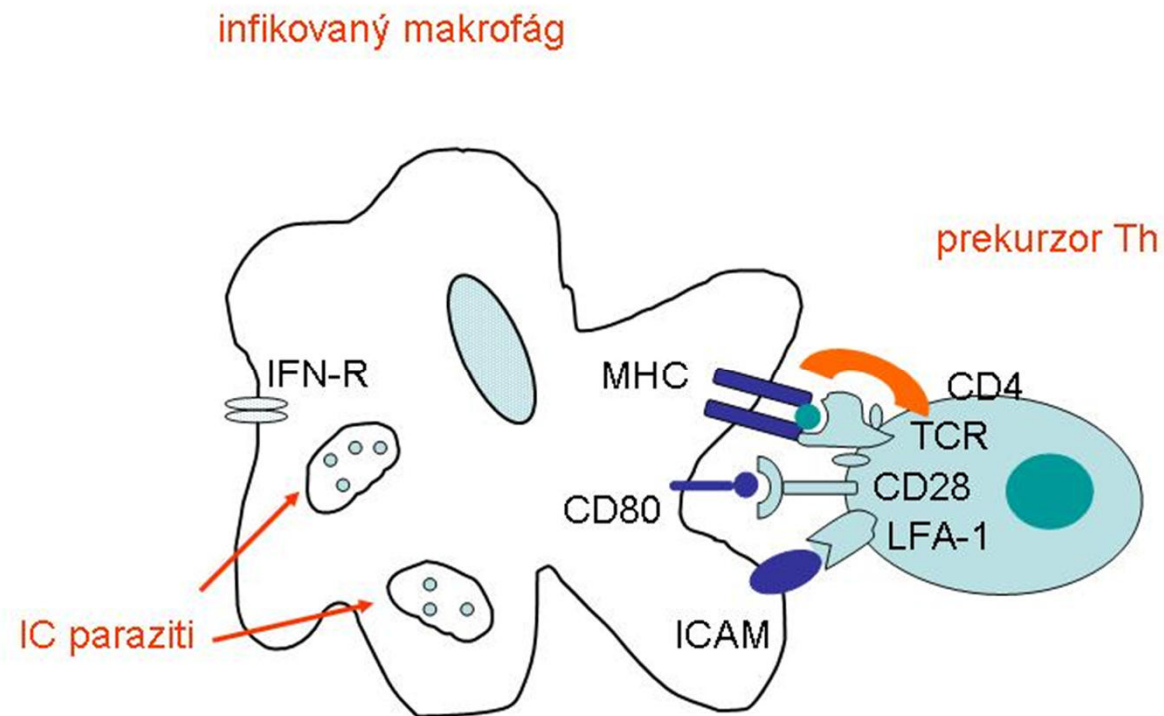
- Význam v:
 - aktivní komunikaci mezi buňkami
 - poskytování dodatečných aktivačních signálů
 - změnách cytoskeletu a morfologii buněk
 - změnách v buněčné fyziologii
 - embryonálním vývoji
 - imunitní odpovědi
 - zánětu
 - reparaci tkání

ADHEZNÍ MOLEKULY

- specifická interakce mezi adhezní molekulou a jejím ligandem
- konstitutivní nebo inducibilní exprese
- zesílení exprese na aktivované buňce
- míra exprese je regulována cytokiny
- jsou členěny na základě molekulární stavby
 - monomery, homodimery, heterodimery, ligand

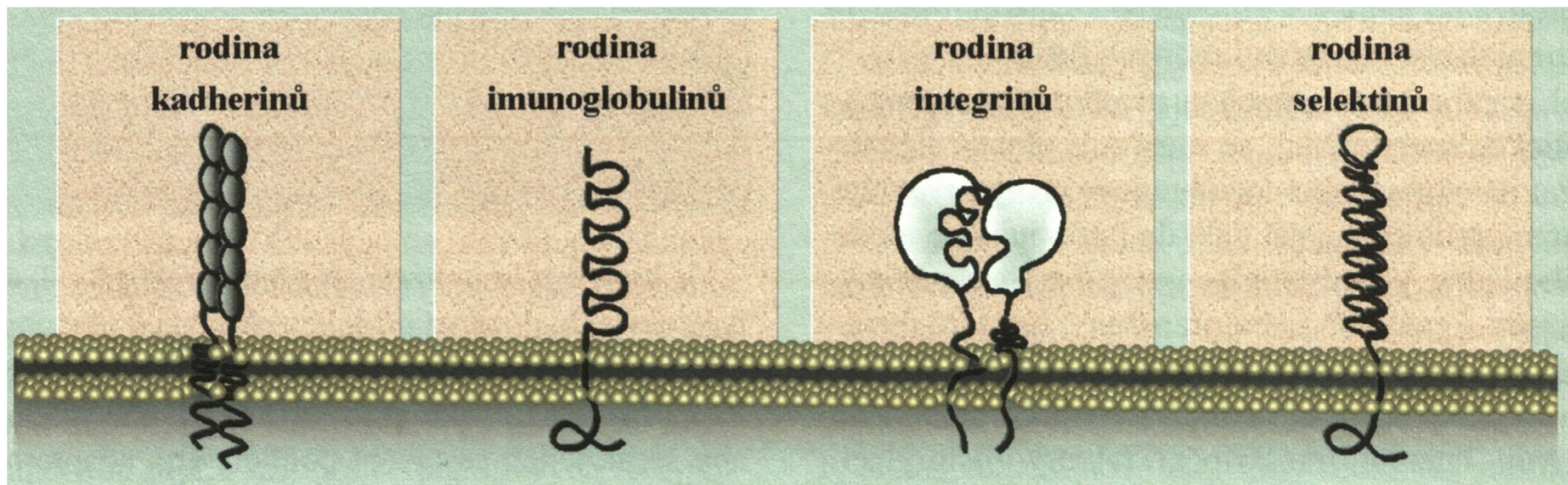


Příklad adhezní interakce



Adhezivní molekuly: základní členění

- rodina kadherinů
- rodina imunoglobulinů
- rodina integrinů
- selektiny a jiné lektiny
- Fc receptory
- CR receptory
- transportní proteiny
- povrchové enzymy
- membránové proteiny, s enzymovou aktivitou



Adhezivní molekuly

- Kadheriny
- úloha v udržování integrity tkání
- E-kadherin, N, P-kadheriny, VE kadherin (kadherin-5)
- Imunoglobulinová rodina
- Adheze nebo regulace interakce mezi bb
- ICAM 1,2,3,4 VCAM-1 (CD106), PECAM-1 (CD31)



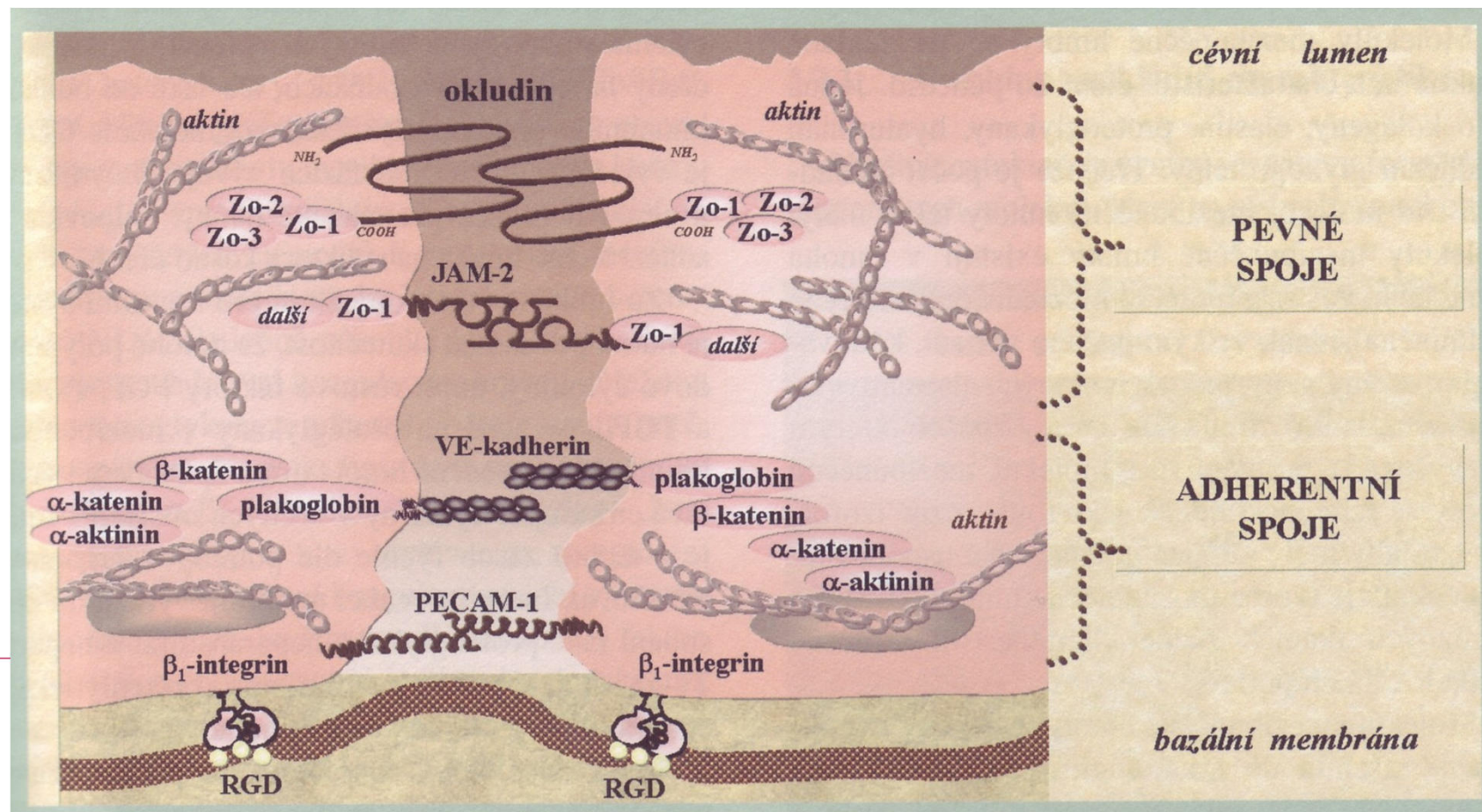
Adhezivní molekuly

- Integriny
- Povrchové adhezivní molekuly, odpovídají za
 - mají klíčovou roli při osidlování lymfatických tkání a orgánů lymfocyty
 - (soudržnost tkání (vazba na mezibuněčnou hmotu)
 - (interakci bb během embryonálního vývoje a IO)
- Integriny $\beta 1$
- VLA (very late antigens), společný řetězec CD29
- Integriny $\beta 2$
- leukocytární integriny, společný řetězec CD18

Mezibuněčné spoje

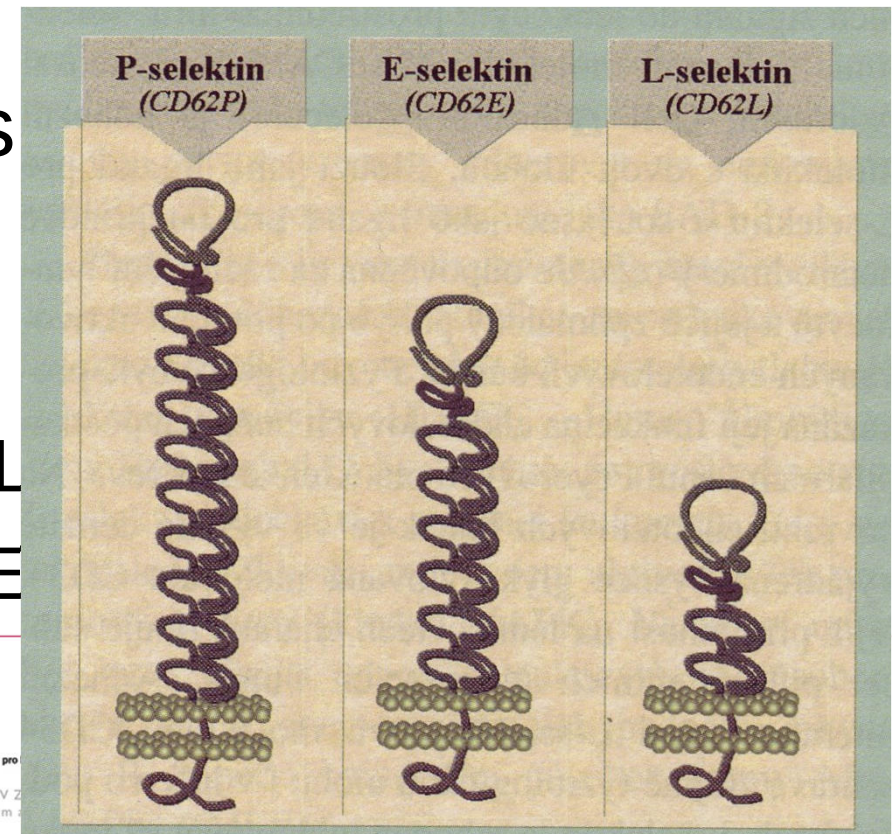
endotelových bb

- Adherentní spoje – integrinová a imunoglobulinová rodina



Selektiny

- Leukoadhezivní molekuly, význam při počátečních fázích zachycování leukocytů na endoteliích
- ligandem je struktura s (CD15)
 - L (leukocytární) CD 62L
 - E (endoteliální) CD 62E
 - P (destičkové) CD 62P



Migrace lymfoidních bb

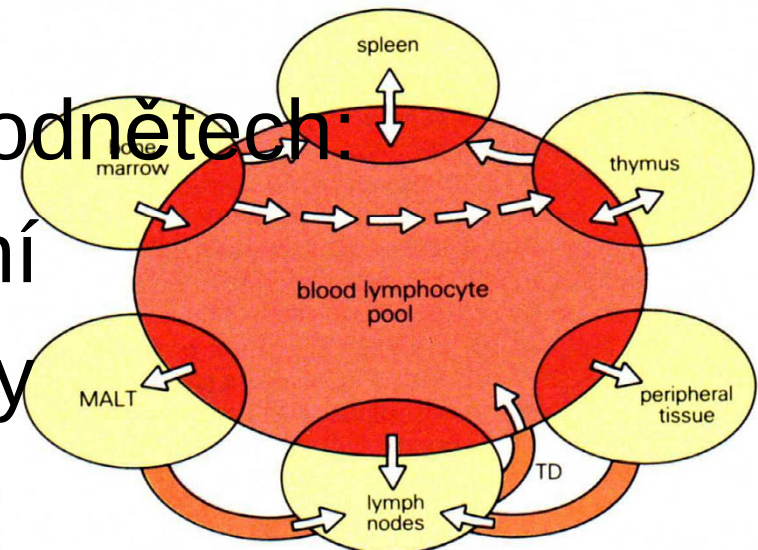
- zprostředkovaná adhezivními molekulami na endotelu a lymfocytech
- ADRESINY
- HOMINGOVÉ MOLEKULY

- Migrace při zánětlivých podnětech:

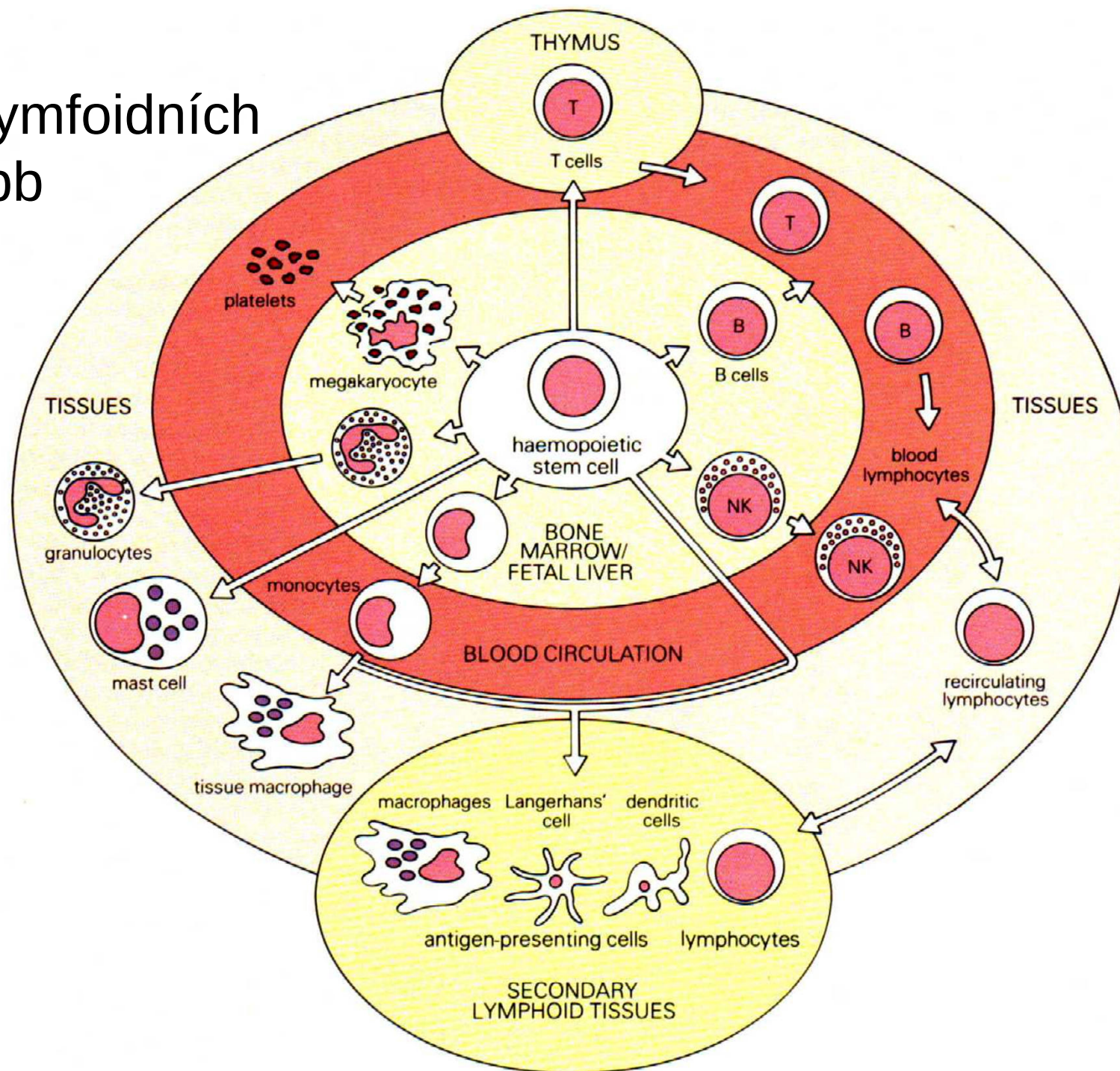
- prostup lymfocytů do tkání

- 1-4 hodiny PMN leukocyty

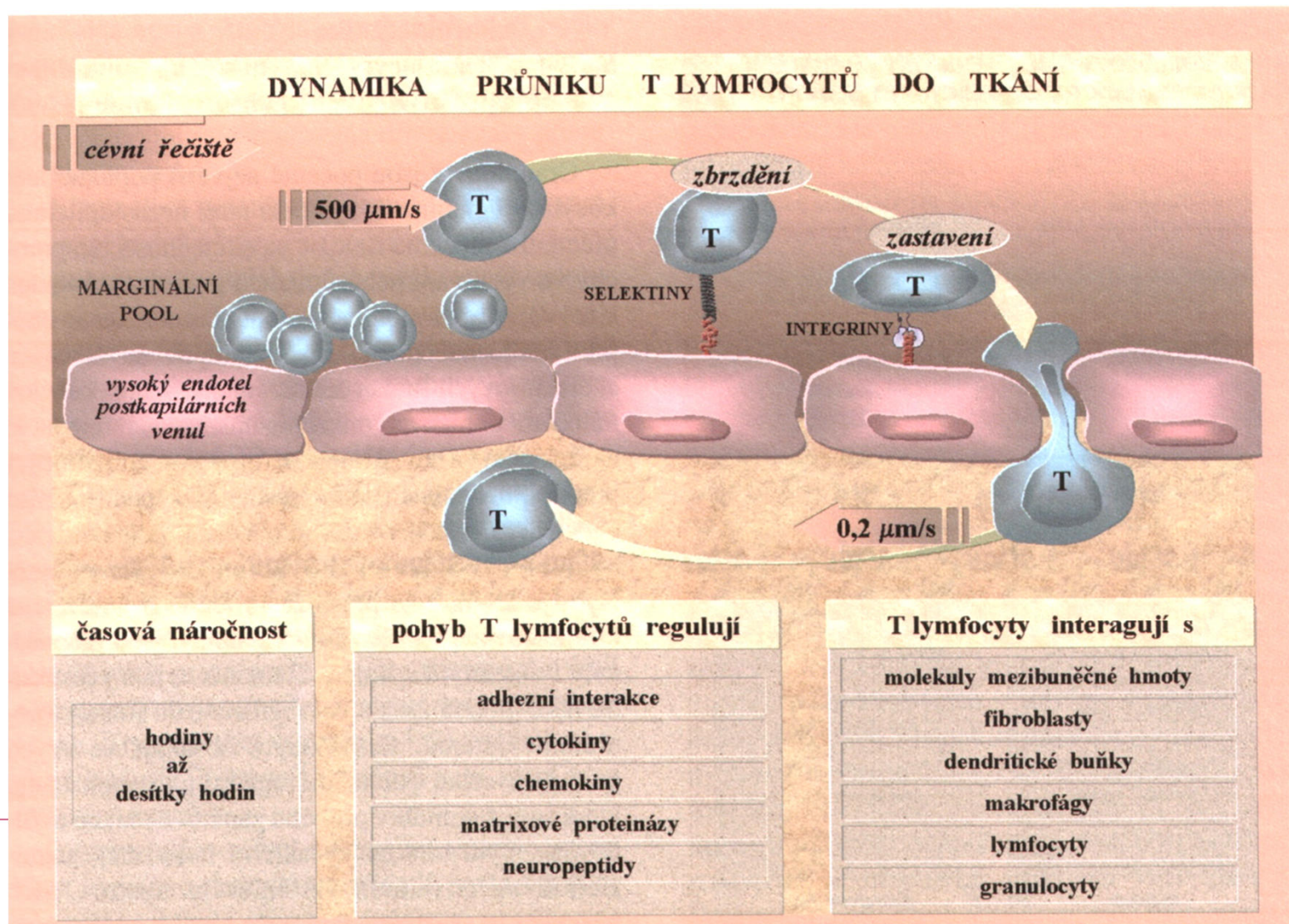
- 3 dny lymfocyty



Migrace lymfoidních b



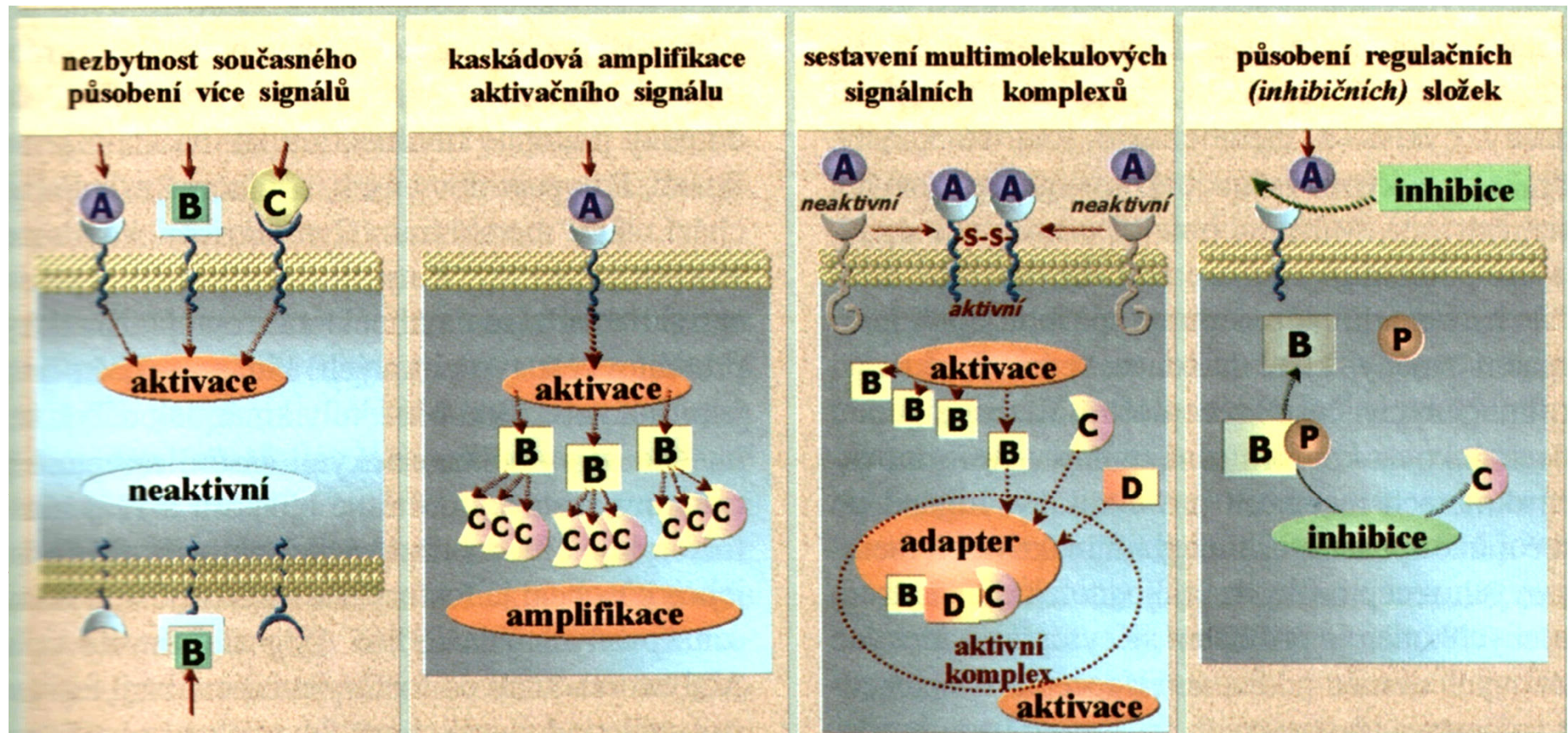
Migrace T bb při zánětu do tkání



Přenos signálů v imunitním systému

Nitrobuněčný přenos signálů

1. Více signálů
2. Kaskádovitá amplifikace
3. Sestavení komplexů
4. Inhibice



Typy nitrobuněčných přenosů

1. signalizace asociovaná s receptory

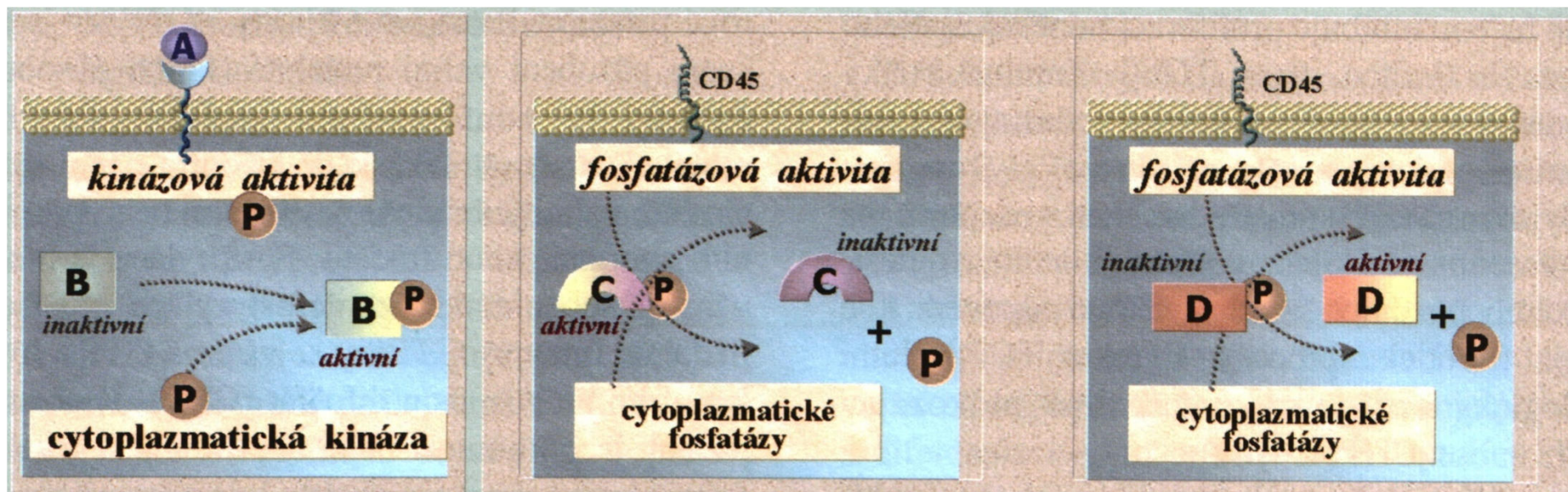
- a. pomocí proteinových kináz a fosfatáz, příklad: Fc receptory, TCR, BCR, rec. pro M-CSF, rec. Cytokinů
- b. pomocí G-proteinů, příklad: receptory chemokinů C3a, C5a

2. aktivace iontových kanálů (Ca^{2+})

3. signalizace hormonů při transportu přes

1a. signalizace pomocí protein-kináz

- Fosforylace, defosforylace substrátů: **klíč k aktivaci buňky**
- Kinázy - fosforylace
- Fosfatázy – defosforylace
- Velký význam pro leukocyty - CD45



1b. signalizace pomocí G-proteinů

- G-proteiny (guanosin trifosfatázy, GTPázy)
 - hydrolyzují GTP na GDP
 - po vazbě na receptor se vymění GDP za GTP a uvolní se a podjednotka s GTP– ta se váže na inaktivní enzym a mění jej na aktivní
-
- Příklad regulací: přenos signálů z membr. rec., ovlivnění cytoskeletu, transport sign. molekul do jádra a syntézu proteinů

2. Signalizační mechanismy: využití Ca^{2+} iontů

- V cytoplazmě buněk je aktivně udržována nízká koncentrace Ca^{2+} iontů
 - Ionty jsou čerpány membránovými pumpami ven z buňky do specializovaných částí endoplazmatického retikula
- Působením látek (hlavně IP_3) dochází k otvírání iontových kanálů v plazmatické membráně a v membráně ER.



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



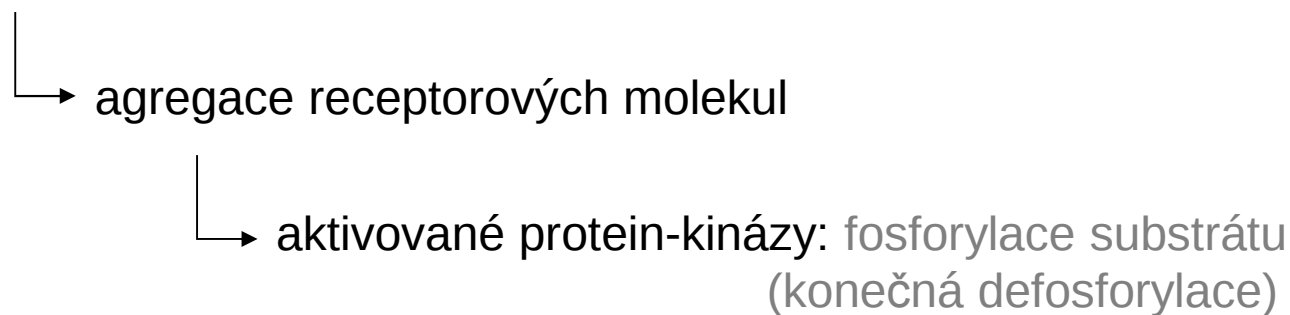
Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Přenos signálů přehled

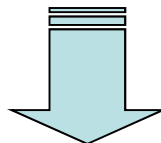
1a. vazba ligandu na receptor



1b. GDP → α GTP



2. využití vápenatých iontů, ↓ konc. v intracelulárním prostředí ($10^{-4}x$), Ca^{2+} aktivuje enzymy



ovlivnění transkripce genů, stavba cytoskeletu, sekreci látek z granul, energetický metabolismus buňky, atd.