

Nespecifiskas imūnaizsardzības mehānismi

- Organisma ģenētiskā homeostāze; riski.
- Nespecifiskie (iedzimtie) imūnaizsardzības mehānismi (pārskats).
- „Ārējās „barjeras”: mehāniskās, ķīmiskās, bioloģiskās.
- Imūnnekompetentu šūnu iedzimtās spējas atpazīt svešu: patogēnu organismu un bojātu šūnu raksturīgās pazīmes.
- Patogēniem raksturīgo molekulāro paternu receptori šūnas membrānā, citoplazmā, sekrētos.
- Dendrītiskās šūnas, to funkcijas – profesionālas antigēnus prezentējošas šūnas.
- Dabiskās galētājšūnas (NK) – agresīvas citotoksiskas šūnas.
- Komplements, tā aktivācija un funkcijas.
- Neitrofilo granulocītu agresīvās funkcijas: 1) fagocitoze, 2) antimikrobiālu vielu sekrēcija un 3) ārpusšūnas lamatu veidošana mikrobiem.
- Tuklās šūnas, bazofīlie un eozinofīlie granulocīti, trombocīti – sekretē signālvielas un iekaisumu veicinošus fermentus.
- Miokīni (piem., IL-6) - iekaisumu veicinošas signālvielas.

Organisma ģenētiskā homeostāze

- Visas šūnas, kas veido viena organisma audus ir ar identisku genomu
- Viena organisma šūnās un iekšējās vides šķidrums sastopamie proteīni ir sintezēti, izmantojot vienīgi šī organisma unikālo ģenētisko informāciju

Ārējie riski

- Infekcija
- Vaļēju brūču saskare
- Hemotransfūzija
- Adu (šūnu) transplantācija

Iekšējie riski

- Mutācijas, kuru veidošanos veicina mutagēnas vielas, radiācija, DNS replikācijas kļūmes mejozē
- Kanceroģenēze

Iedzimtā (nespecifiskā) imunitāte

1. Barjeras

1.1. mehāniskās:

ādas ragslānis
gļotu pārklājs
gaisa turbulence elpceļos
urīna plūsma urīnceļos

1.2. ķīmiskās:

ādas un gļotādu sekrētu $\text{pH} < 7$; lizozīmi gļotās un asarās
ādas un gļotādu sekretētas baktericīdas vielas
(katelicidīns, defensīni u.c.)

1.3. bioloģiskās:

komensālā mikroflora – ap 500 sugu.

2. Šūnas:

fagocīti (makrofāgi, dendrītiskās šūnas, neitrofilie) ar PRRs
tuklās šūnas (izdala histamīnu, heparīnu, ķīmijtaksiskos citokīnus)
bazofīlie un eozinofīlie (izdala histamīnu, brīvos radikālus, toksiskos proteīnus)
dabiskās galētājšūnas

3. Šķīstošie faktori:

interferoni – ar vīrusu inficētu šūnu producēti antivirāli proteīni
komplements – agresīvi sēruma proteīni
opsonīni – receptormolekulas, kas saistās pie mikroorganismu virsmas un veicina fagocitozi.

Iedzimtā (nespecifiskā) imunitāte

1. Barjeras

1.1. mehāniskās:

ādas ragslānis
gļotu pārklājs
gaisa turbulence elpceļos
urīna plūsma urīnceļos

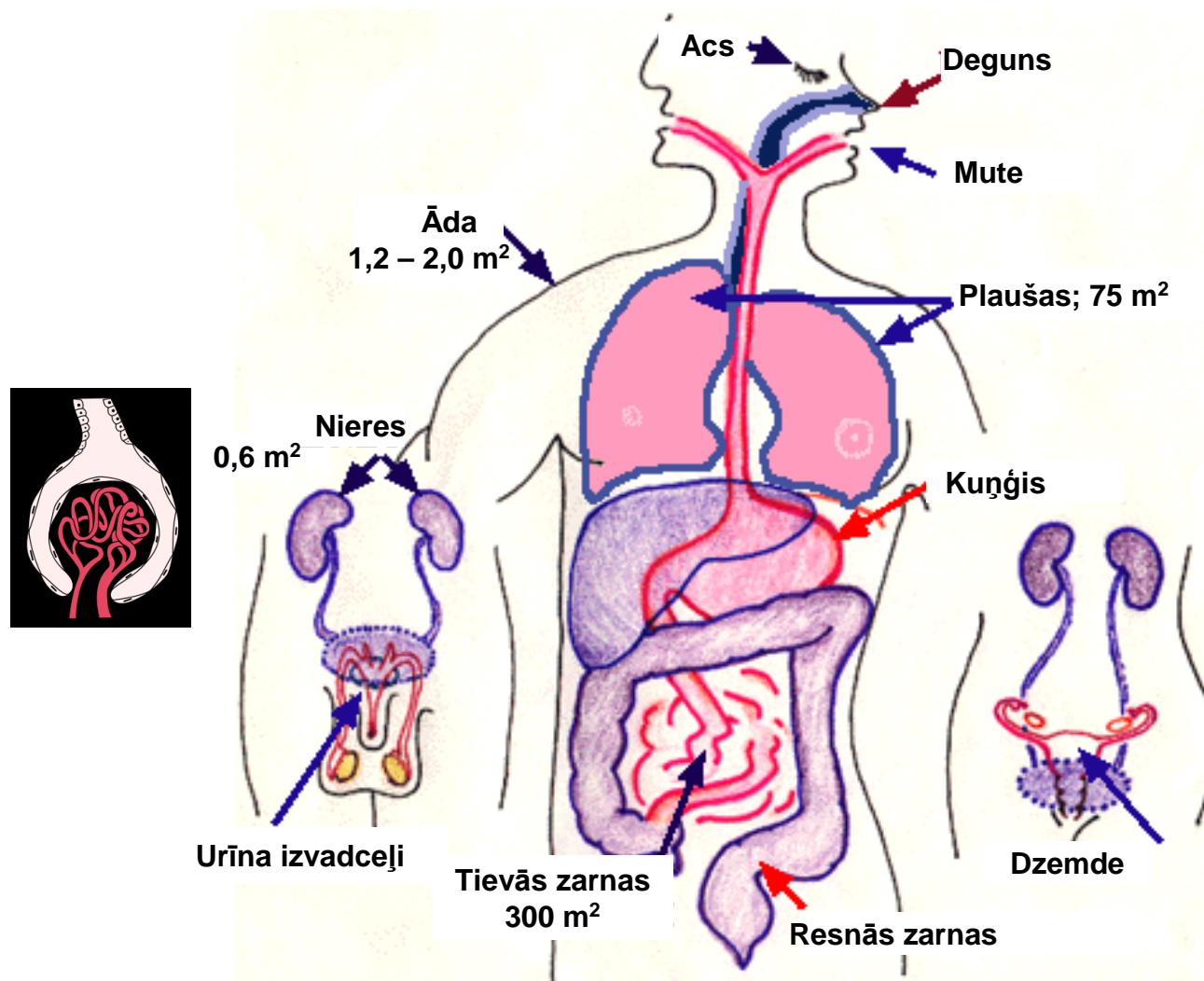
1.2. ķīmiskās:

ādas un gļotādu sekrētu $\text{pH} < 7$
ādas un gļotādu sekretētas baktericīdas vielas
(katelicidīns, defensīni u.c.)

1.3. bioloģiskās:

komensālā mikroflora – ap 500 sugu.

Ārējās barjeras ar nespecifiskiem aizsargmehānismiem



Ādas antimikrobiālie peptīdi

- Rezidējošu šūnu produkti:

- katelicidīni
- α , β defensīni
- lizozīms
- laktoferīns
- dermicidīns

- Ādā infiltrējušos šūnu produkti:

- ūdeņraža peroksīds
- antivielas

- Funkcijas:

bakteriocīda un bakteriostatiska ietekme

uz Gram+ un Gram- baktērijām, mikobaktērijām (arī *Mycobacterium tuberculosis*), iekapsulētiem vīrusiem, sēnītēm;

imūnmodulējošas ietekmes

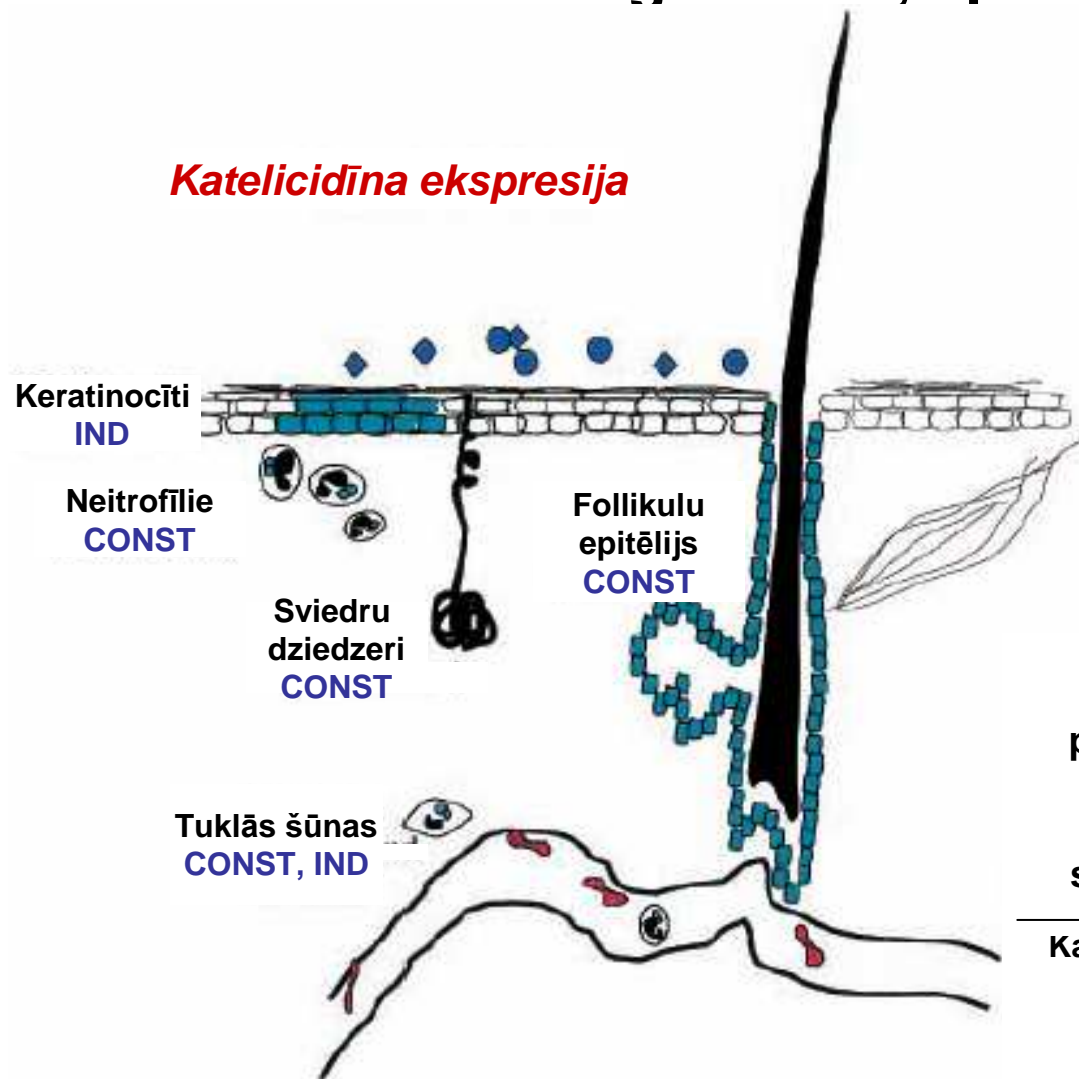
uz iekaisuma citokīnu produkciju, dendrītisko šūnu aktivitāti;

audu reparācijas veicināšana.

Katelicidīnu

famīlijas antimikrobiālie polipeptīdi:
neitrofīlo leikocītu granulās, epitelocītos, makrofāgos

Katelicidīna ekspresija



Katelicidīna funkcijas

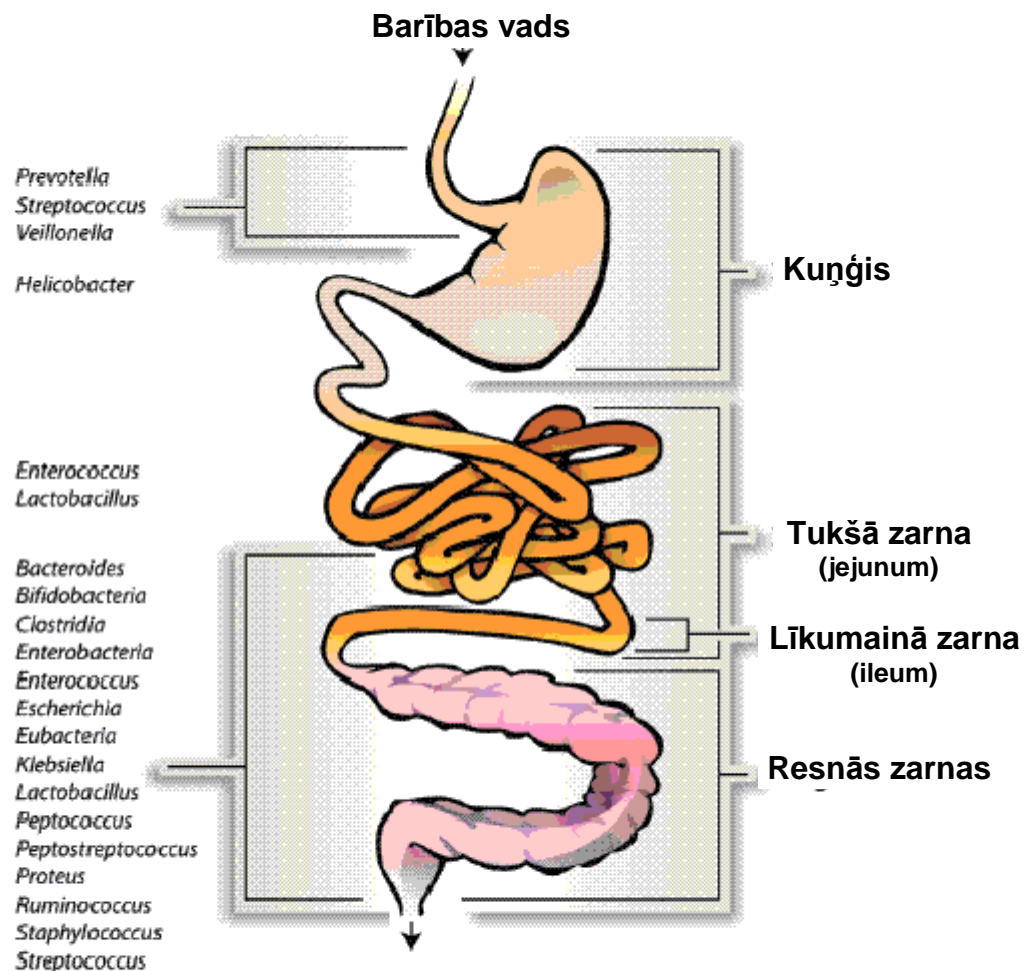
Primārā aizsardzība:
antibakteriāla,
antifungāla,
antivirāla
iedarbība

Sekundāra aizsardzība:
hemotaksisks efekts

Reparācijas
stimulācija:
proteāžu inhibitori,
angioģenēzes un
šūnstarpu vielas
sintēzes stimulantī

Katelicidīns ◆ ◆

Nepatogēno mikroorganismu daudzveidība kuņģa-zarnu traktā



* Microbial Interactions with Humans. Chapter 21: 700-725. In: Madigan MT, Martinko JM. *Brock Biology of Microorganisms*. Pearson Prentice Hall, 2005.

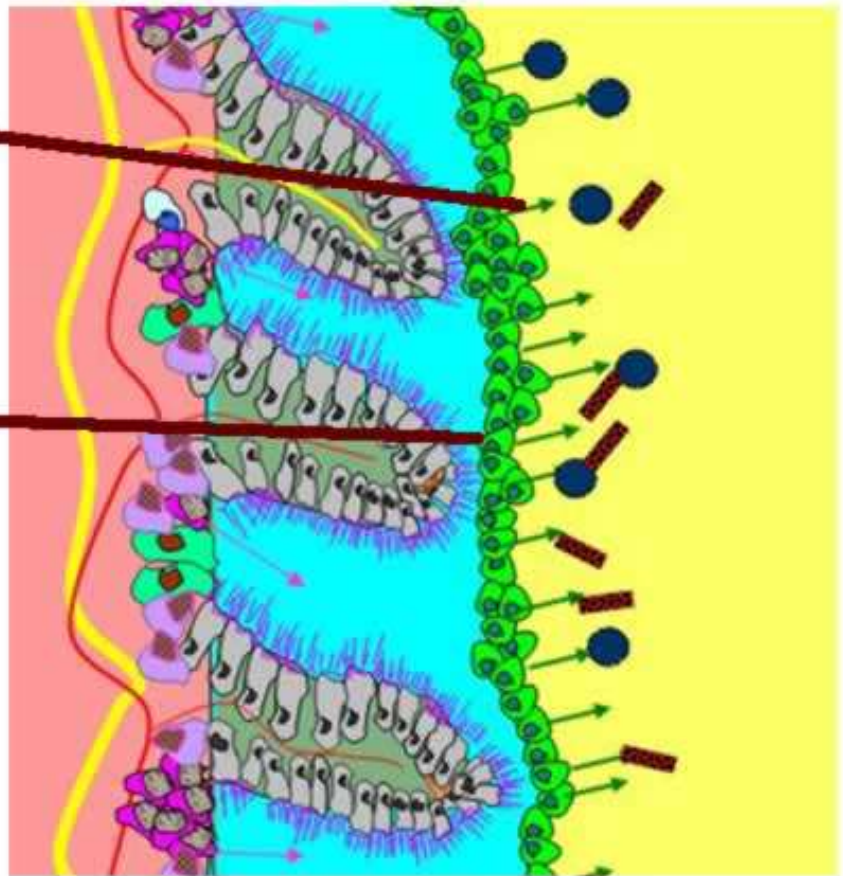
Reprinted with permission of Jane Ramberg. *GlycoScience & Nutrition*. Vol 6, No 6, 2005.

Probiotiku lietderīgums

Probiotiskās baktērijas sekretē antibakteriālas, antivirālas un antifungālas vielas

Probiotiskās baktērijas veido fizikālu barjēru, kas ierobežo baktēriju un rauga sēnīšu invāziju

Probiotiskās baktērijas rada skābu vidi, kas veicina dzelzs un citu minerālvielu uzsūkšanos



Šūnas, kas ir

- ģenētiski ieprogrammētas atpazīt patogēniem raksturīgas molekulas, izraisa strauju atpazīto mikroorganismu destrukciju,
- rosina lokālu aizsargreakciju – iekaisumu,
- stimulē adaptīvās (specifiskās) imūnreakcijas.

- Makrofāgi
- Dendrītiskās šūnas – prezentē antigēnus
- Dabiskās galētājšūnas
- Tuklās šūnas un bazofīlie leukocīti – sekretē histamīnu, heparīnu, hemoatraktantus, iekaisuma mediatorus, proteāzes, citokīnus
- Neitrofīlie leukocīti

Spēja atpazīt svešu

iedzimta

- Patogēniem mikroorganismiem raksturīgu molekulu paveidi (*pathogen - associated molecular patterns*) kalpo kā ligandi īpašām receptor-molekulām (*pattern recognition receptors*), kas tiek ekspresētas šūnas citoplazmātiskās struktūrās, šūnapvalka membrānā, vai sekretētas ārpusšūnas vidē.



- TLRs = IL-1R → IRAK (IL receptor associated kinase) → NF-κB, Jun



- iekaisumu citokīnu (IL-1, IL-12) gēnu transkripcijas aktivācija



- Iekaisums • Fagocitoze • Apoptoze

iegūta, adaptīva

- Svešās molekulas (antigēni) saistas ar **klonālo receptoru molekulām**, kas ekspresētas T un B limfocītu (*t.s. imūnkompetento šūnu*) membrānā, vai sekretētas ārpusšūnas šķidrums



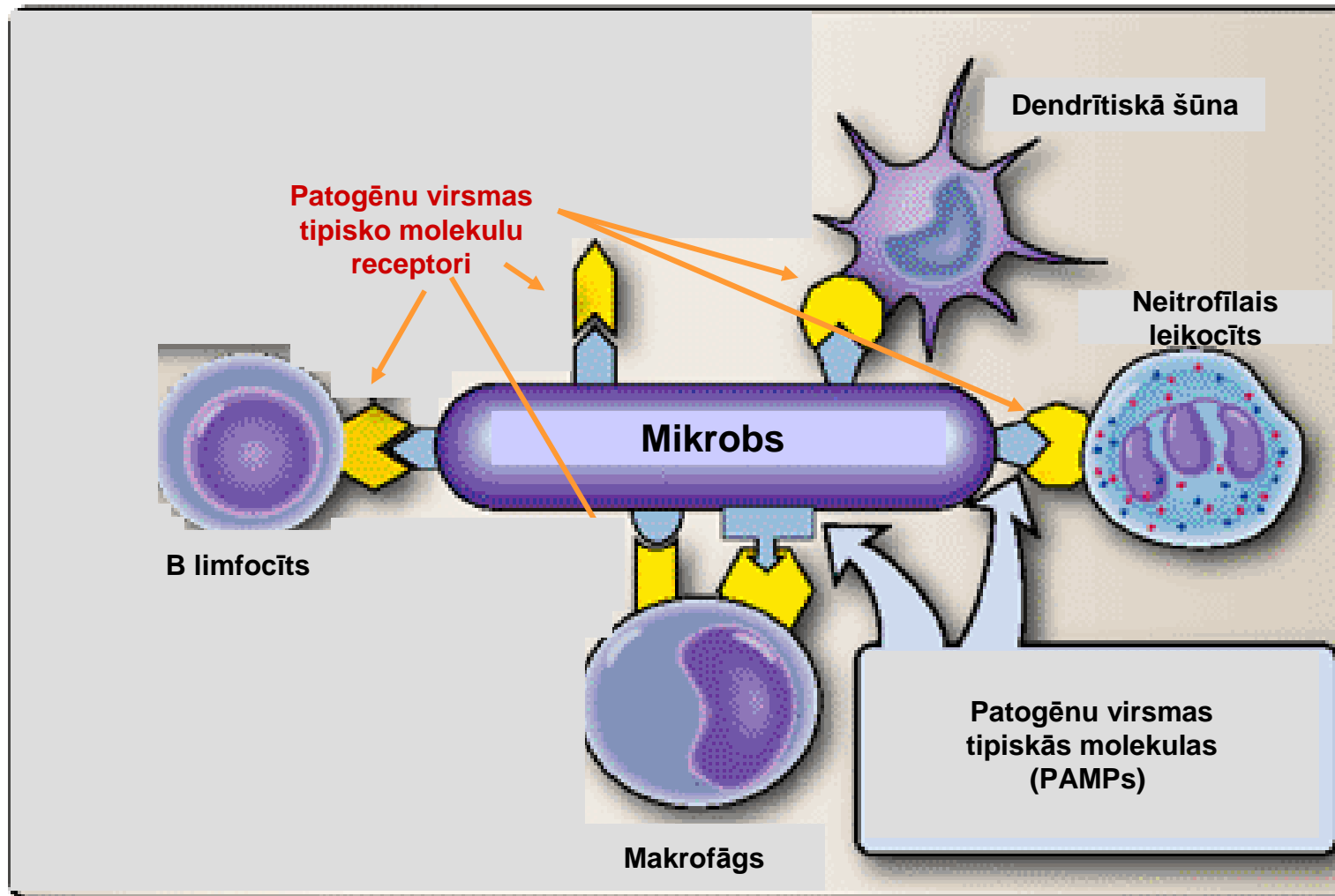
- Aktivēto T un B šūnu klonu selekcija un ekspansija



- Antigēn-specifiska aizsargreakcija

Patogēnu organismu un bojātu šūnu pazīmes

- **Patogēniem raksturīgi virsmas molekulu paterni** (*pathogen-associated molecular patterns – PAMP*)
 - Peptīdglīkāni
 - Lipoproteīni
 - Lipopolisaharīdi
 - Baktēriju flagelīns
- **Bojātu, inficētu, malignizētu šūnu virsmas molekulu paterni un izdalītas molekulas** (*damage associated molecular-pattern molecules – DAMP*)
 - Šo molekulu repertuārs ir atkarīgs no audu tipa
 - Tās var būt iekaisumu veicinošas vielas, ko inficētā šūna sekretē, vai kuras atbrīvojas, šūnai sabrūkot; piem., *chromatin-associated protein high-mobility group box 1* (HMGB1), *thioredoxin*, MIF
 - Tās ir oxreduktāzes, kas maina ekstracelulāro oksred situāciju



Patogēnu-asociētās molekulārās struktūras (**pathogen-associated molecular patterns – PAMPs**) atpazīst un piesaista īpaši patogēnu struktūras atpazīstošie receptori (**pattern recognition receptors – PRRs**), kas fiksēti saimnieka šūnu membrānās vai ir šķīstošā veidā organisma šķidrums

Patogēniem raksturīgo molekulāro paternu **receptori** [*pattern recognition receptors (PRRs)*]

- Receptori šūnas membrānā:
 - Toll-like receptors (TLRs);
 - mannozes receptori – multielektīna proteīni makrofāgu un dendrītisko šūnu virsmā
- Intracellulārie (citoplazmas) receptori:
 - *NOD-like receptors* (Nucleotid-binding domain, Leucin-rich repeat containing -NLRs) – citoplazmas proteīni, kas saistās oligomeriski ar atpazītiem mikrobu proteīniem vai šūnas stresa proteīniem, un kuru funkcija ir iekaisuma un apoptisko reakciju regulācija (kā sekundāros mesendžerus izmanto NF- κ B un MAP kināzes).
 - *RIG-I-like receptors* (RLRs) – vīrusu RNS receptori, kas ļauj identificēt šūnā nonākušo vīrusu replikāciju
- Sekretētie receptori-
 - komplementa receptorie komponenti,
 - sēruma amiloids,
 - C-reaktīvais proteīns,
 - peptidoglycan recognition proteins (PGRs)

Damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs)

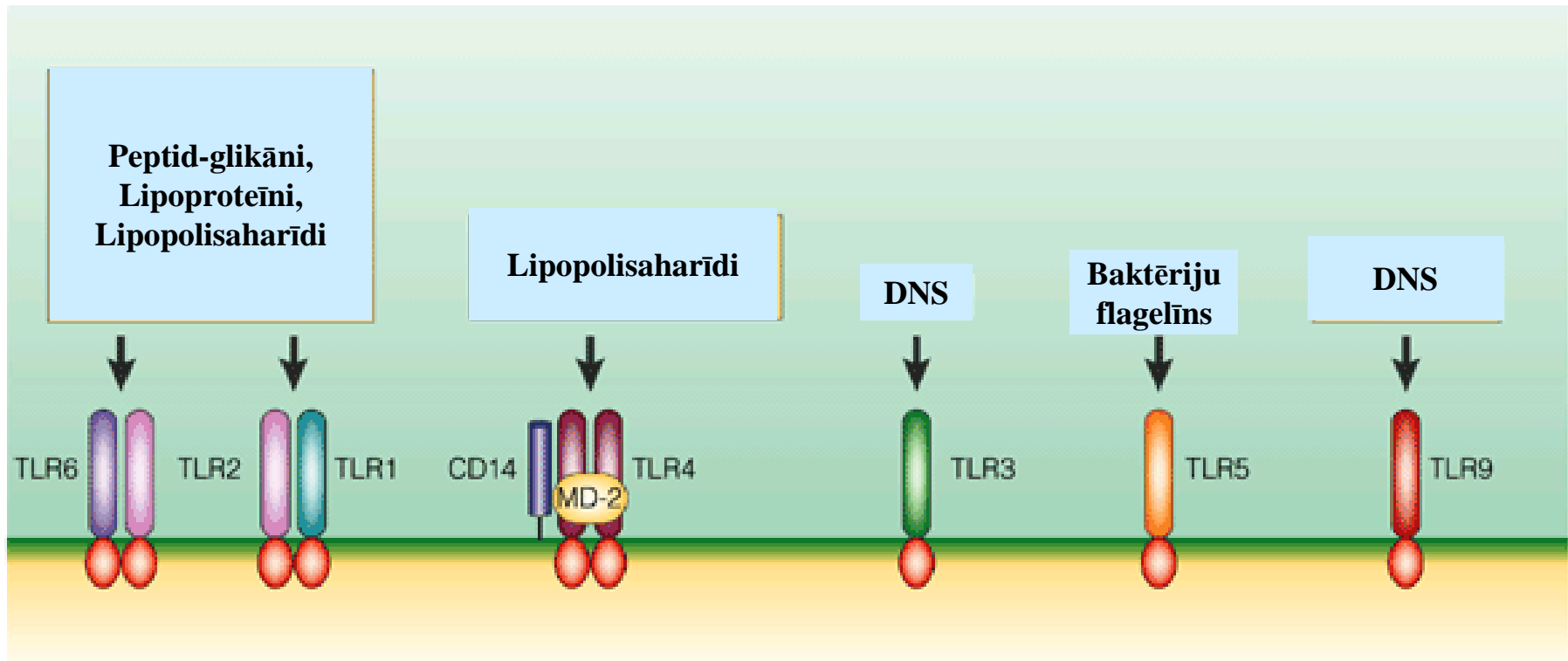
- Izdala šūnstarpu vidē bojātas, inficētas, malignizētas šūnas
- Repertuārs ir atkarīgs no audu tipa
- Tās var būt iekaisumu veicinošas vielas, ko inficētā šūna sekretē, vai atbrīvojas, šūnai sabrūkot; t.s. Piem., chromatin-associated protein high-mobility group box 1 (HMGB1), thioredoxin, MIF
- Tās ir oxreduktāzes, kas maina ekstracellulāro oksred situāciju
- Jūtīgas ir daudzas šūnas – makrofāgi, tuklās šūnas, eozinofīlie u.c.

DAMPs – *damage associated molecular pattern molecules* – ierosina un provocē imūnreakcijas **neinficēti** bojāto audu iekaisumā.

Līdzīgi kā *pathogen-associated molecular pattern molecules* (PAMPs).

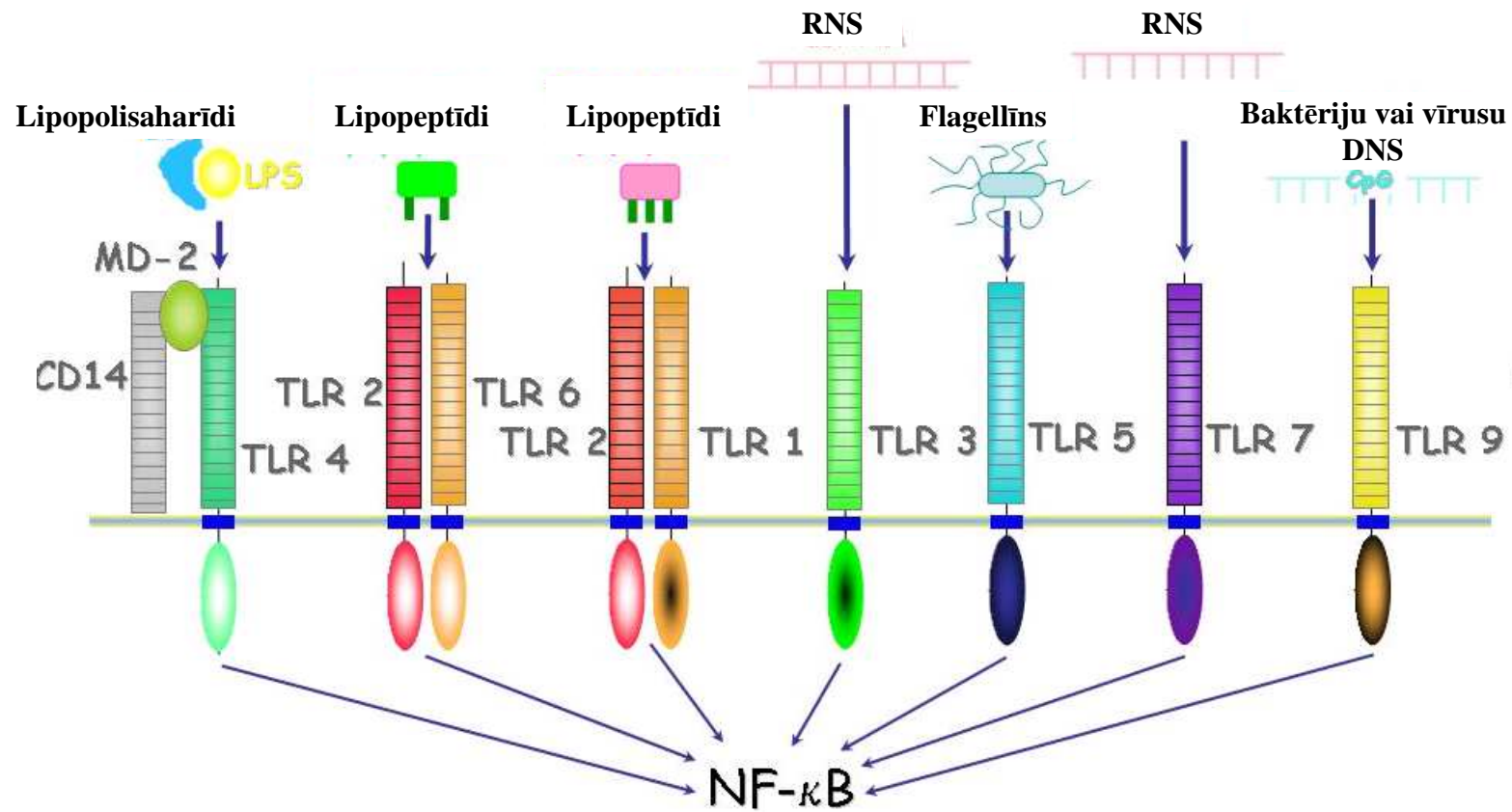
DAMPs ir

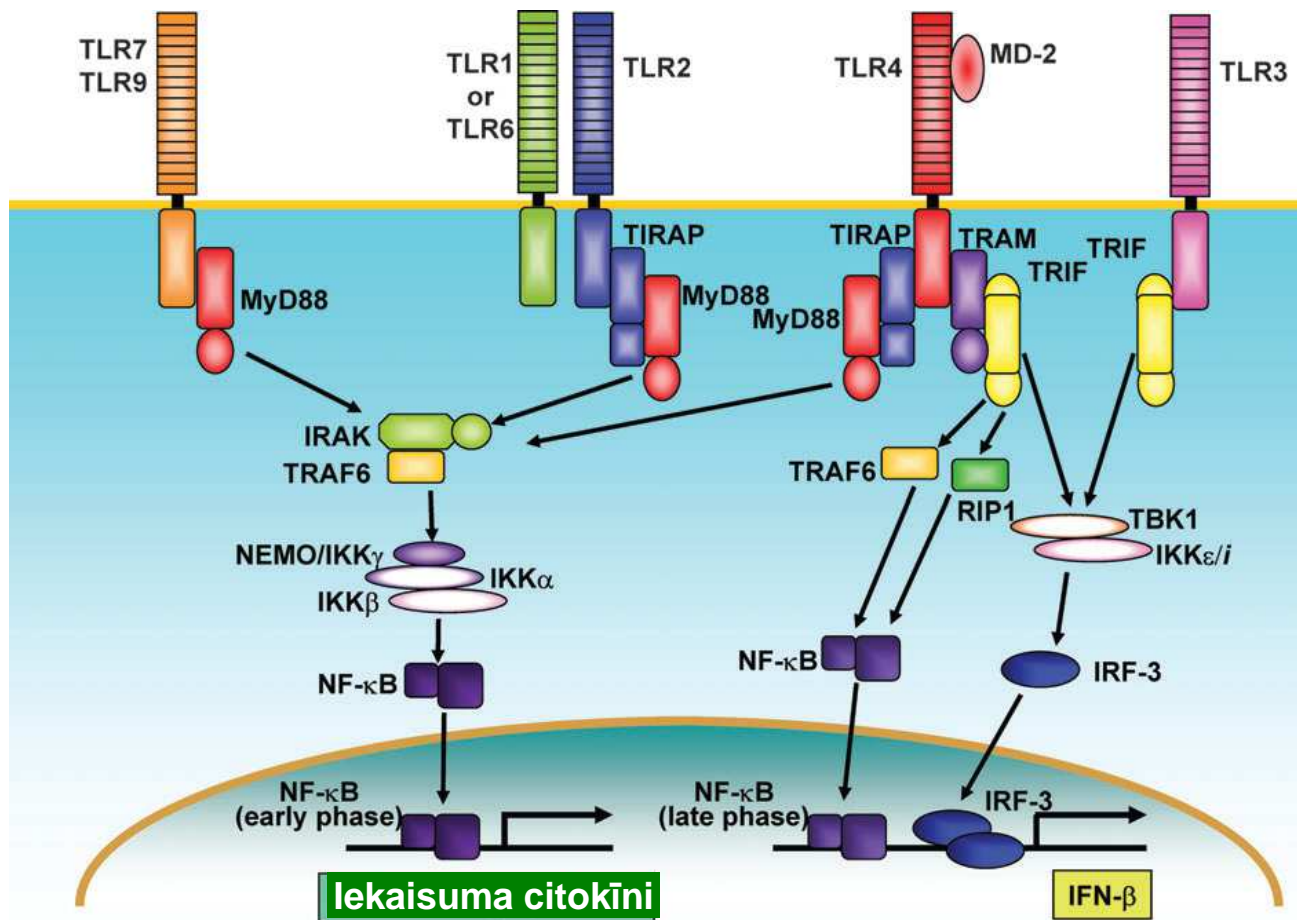
- **kodola un citozola proteīni, arī DNS**, kas, izejot no bojātās šūnas, denaturējas. DAMPs saistās ar TLR2, TLR4 un RAGE (*Receptor of advanced glycation endproducts*) receptoriem, piem., **dendrītisko šūnu membrānās**, un stimulē to nobriešanu, kā arī stimulē mieloīdo šūnu proinflammatoro citokīnu (IL-1, TNF α , IL-6, IL-8) sekrēciju un adhēzijas molekulu (ICAM-1, VCAM-1) ekspresiju endotēlija šūnās;
- **purīna metabolīti – ATF, adenoziņi** – atstāj traumēto šūnu ļoti augstā koncentrācijā un kalpo kā ķīmijatraktanti dendrītiskām šūnām un ko-faktoru produkcijas stimulatori.



Toll-līdzīgie receptori (TLRs)

Mikrobu molekulas aktivē Toll-like receptorus





Toll-līdzīgo receptoru (TLRs) stimulācija rosina iekššūnas signālu kaskādes un efektorā reakcija izpaužas kā *iekaisuma citokīnu* un *interferona IFN-β* sekrēcija.

Kiyoshi Takeda and Shizuo Akira,
Toll-like receptors in innate immunity,
International Immunology, 2005,
Vol. 17, No.1, pp.1–14.

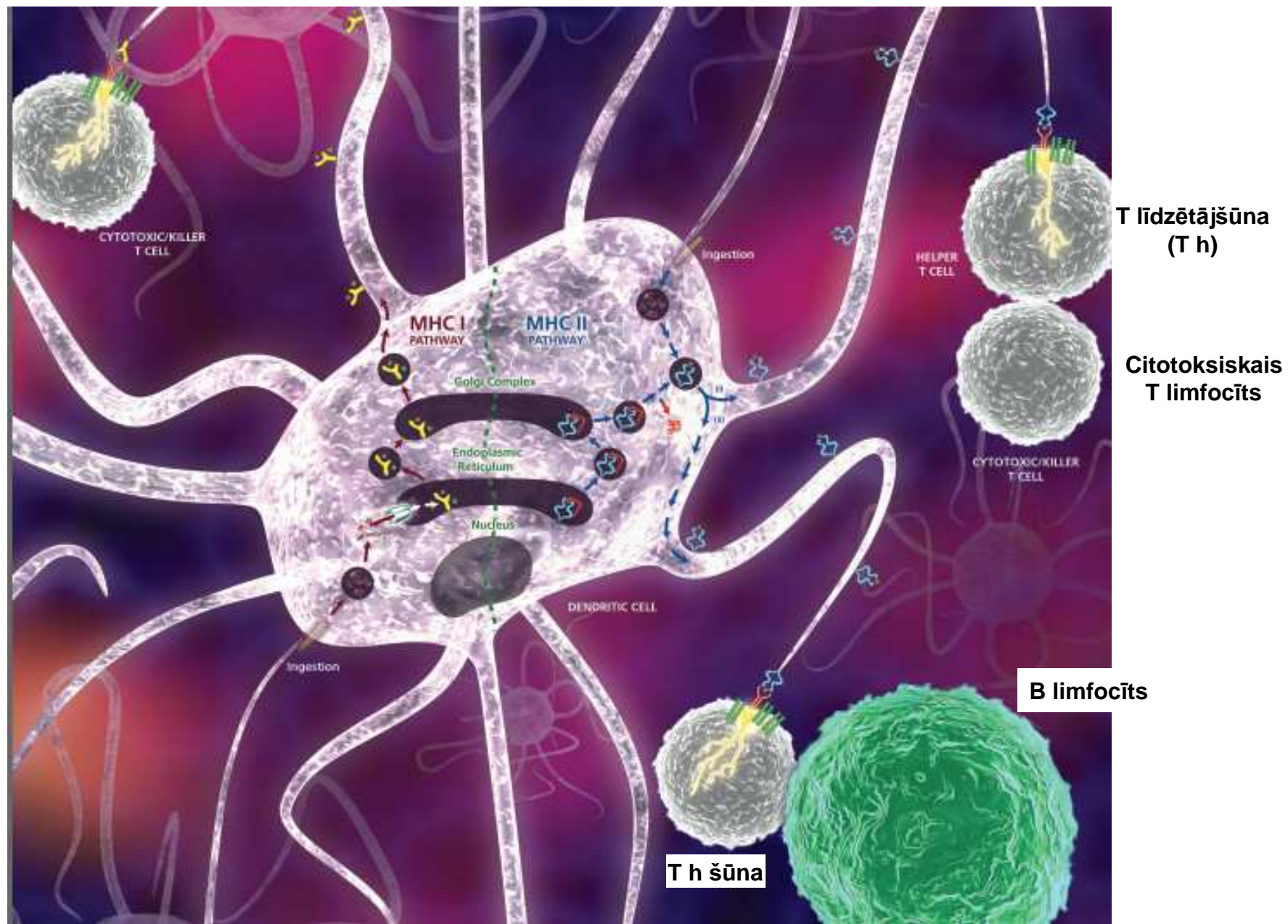
Toll-līdzīgie receptori Toll-like receptors (TLRs)

- Pieder molekulārus paternus atpazīstošu receptoru (*pattern recognition receptor* - *PRR*) superfamīlijai, jo atpazīst **īpatnējus molekulu kompleksus patogēnu virsmā** (*pathogen-associated molecular patterns* – *PAMPs*).
- Nosaukums “Toll-līdzīgie” norāda uz to, ka receptor-proteīns ir līdzīgs **Toll** gēna produktam – proteīnam, kuru vispirms atklāja drozofīlu šūnās; gēna mutācija izraisa mušas lidojuma dīvainības, kuras pirmo reizi ieraugot (1985. g.), vācu zinātnieks Kristiāns Nissleins-Volhards iesaucās "Das ist ja toll!" – tas ir lieliski!
- Ir ļoti liela Toll-līdzīgo receptoru daudzveidība. Tos ekspresē makrofāgi un dendrītiskās šūnas, kā arī neiroglijas šūnas un neironi, kuros šo proteīnu loma gan nav saistīta ar imūnfunkcijām.
- TLRs stimulācija aktivē vairākus iekššūnas signalizācijas mehānismus, kuru gala elementi ir nukleārais faktors kapa B ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) un/vai interferona regulējošais faktors IRF3; šūnas efektorā reakcija izpaužas kā **iekaisuma citokīnu** un **interferona $\text{IFN-}\beta$** sekrēcijas aktivācija.
- TLRs ligandi ir baktēriju virsmas lipopolisaharīdi, lipoproteīni, flagellīns, kā arī vīrusu RNS; autoimūnu slimību gadījumos arī endogēni proteīni, piem., *heat shock protein*, fibrinogēns, šūnstarpu matricsa proteīni, fragmentēta DNS, u.c.

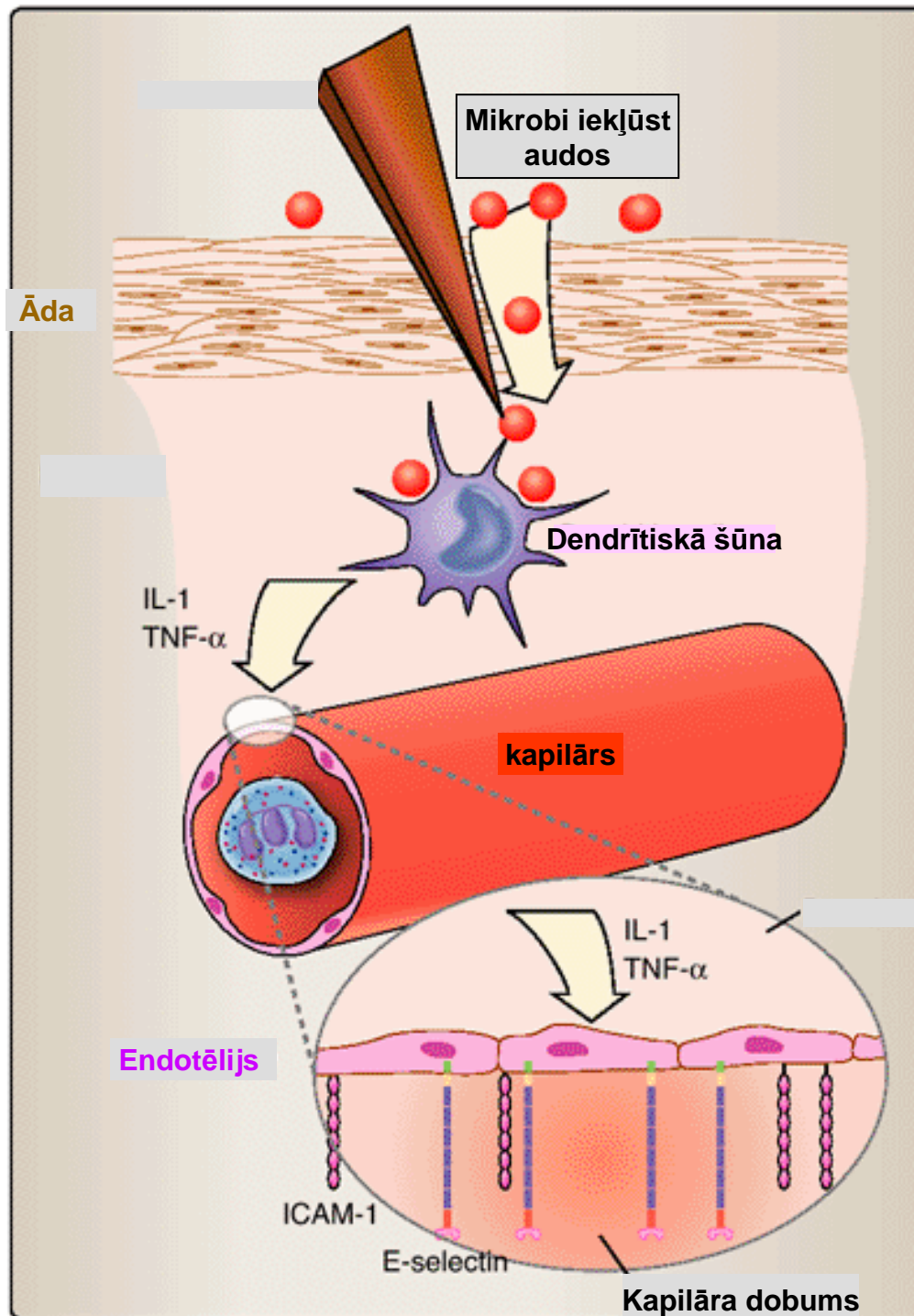
Šūnu bojājumam raksturīgas molekulas

Damage-associated molecular-pattern molecules (**DAMPs**)

- Tās šūnstarpu vidē izdala bojātas, inficētas, malignizētas šūnas
- Šo molekulu repertuārs ir atkarīgs no audu tipa
- Tās var būt iekaisumu veicinošas vielas, ko sekretē inficētā šūna, vai kuras atbrīvojas, šūnai sabrūkot; piem., *chromatin-associated protein high-mobility group box 1* (HMGB1), *thioredoxin*, MIF
- Tās ir oxreduktāzes, kas maina ekstracellulāro oksred situāciju
- Daudzām šūnām ir šo molekulu receptori – makrofāgiem, tuklām šūnām, eozinofīliem u.c.



Dendrītiskā šūna



Dendrītiskās šūnas (DŠ):

hematopoētiskas izcelsmes (no monocītiem) šūnas.

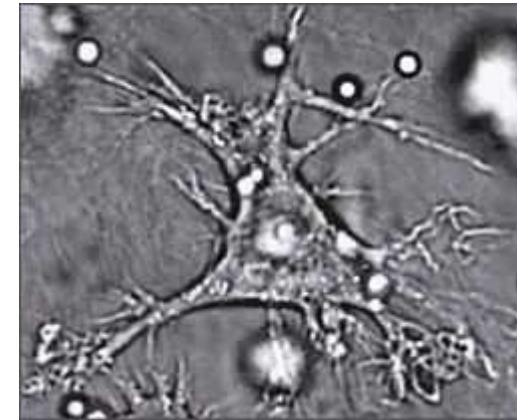
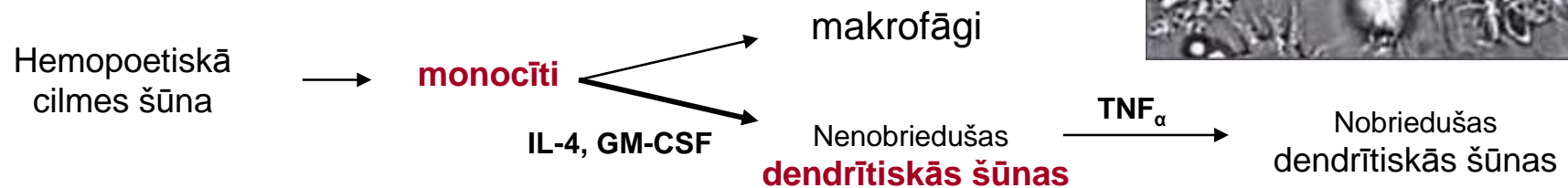
Nenobriedušas dendrītiskās šūnas

- rezidē zemādā un zemgļotādā;
- ekspresē *pattern recognition receptors*;
- endocitē antigēno materiālu.

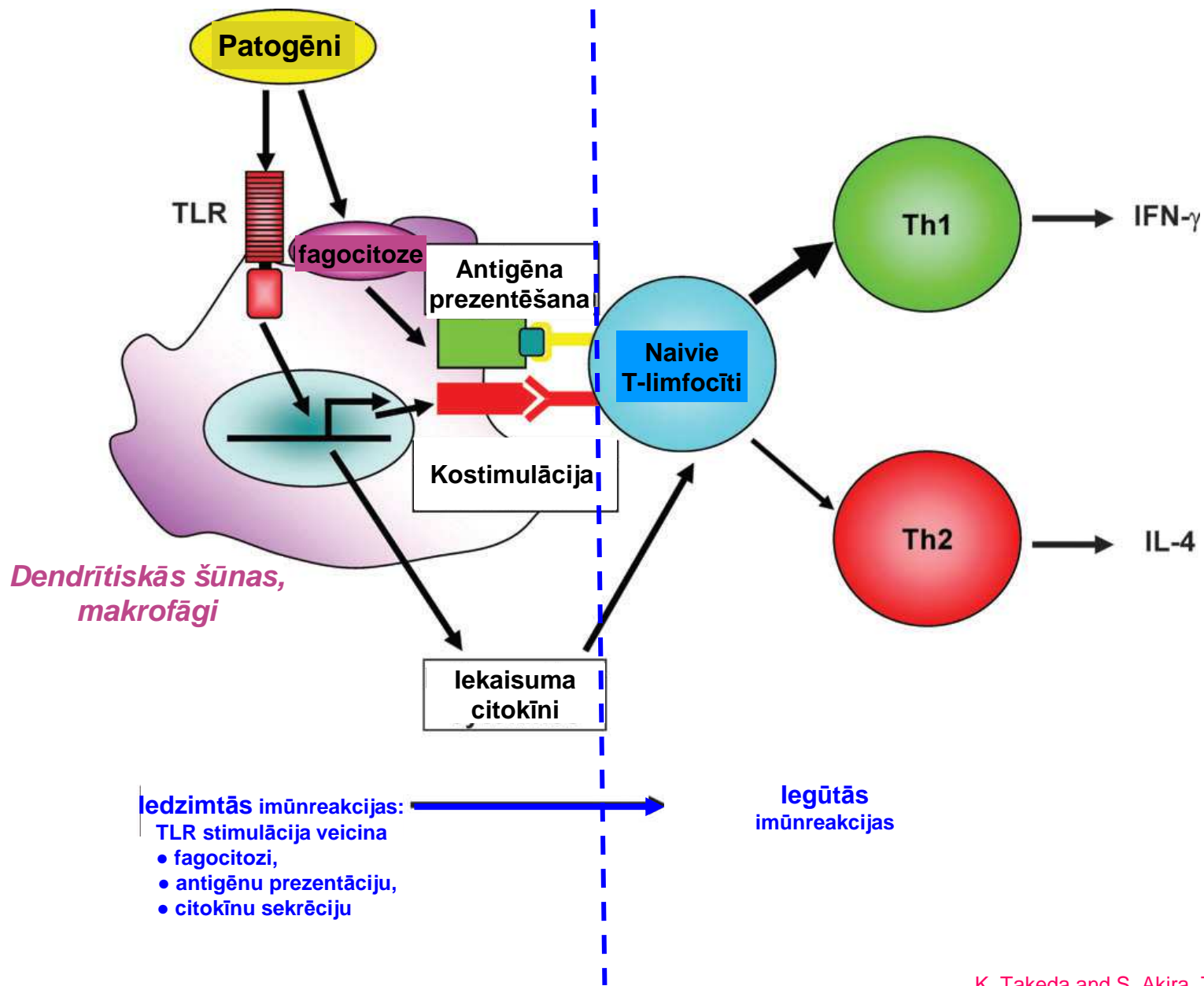
Aktivētas dendrītiskās šūnas

- nobriest un migrē uz limfmezgliem;
- stimulē endoteliocītu adhēzijas molekulu ekspresiju;
- procesē un prezentē antigēnus;
- liesā un limfmezglos antigēnspecifiski aktivē T-līdzētājšūnas, T-galētājšūnas, B limfocītus un atmiņas šūnas;
- ekspresē T šūnu koaktivatorus B7-1, B7-2, CD40;

Dendrītiskās šūnas



- Veidojas no kaulu smadzeņu hematopoētiskajām cilmes šūnām.
- Nenobriedušas DŠ savācas tur, kur ir vīrusu un baktēriju invāzija, jo DŠ ekspresē *pattern recognition receptors* (PRRs), tādus kā *tool-like receptors* (TLRs).
- Nenobriedušām DŠ ir augsta endocitotiskā aktivitāte.
- Patogēnu virsmas molekulu piesaiste TLRs ir DŠ aktivācijas signāls un DŠ pārvēršas nobriedušās DŠ, kas
 - 1) prezentē šūnas membrānā fagocitēto proteīnu fragmentus ar MHCII molekulu līdzdalību;
 - 2) ekspresē T šūnu aktivācijas ko-receptorus (CD80, CD86, CD40); limfocītu membrānā ir attiecīgās ligandas, piem., CD40L;
 - 3) ekspresē arī citokīnu receptorus CCR7, kas nepieciešami veiksmīgai hemotaksei no asinīm uz liesu, vai no limfas uz limfmezgliem.
- Šais limfātiskajos orgānos DŠ ir antigēna prezentēšanas funkcija - antigēna prezentācija T-līdzētājšūnu, T-citotoksisko šūnu un B-šūnu aktivācijai.

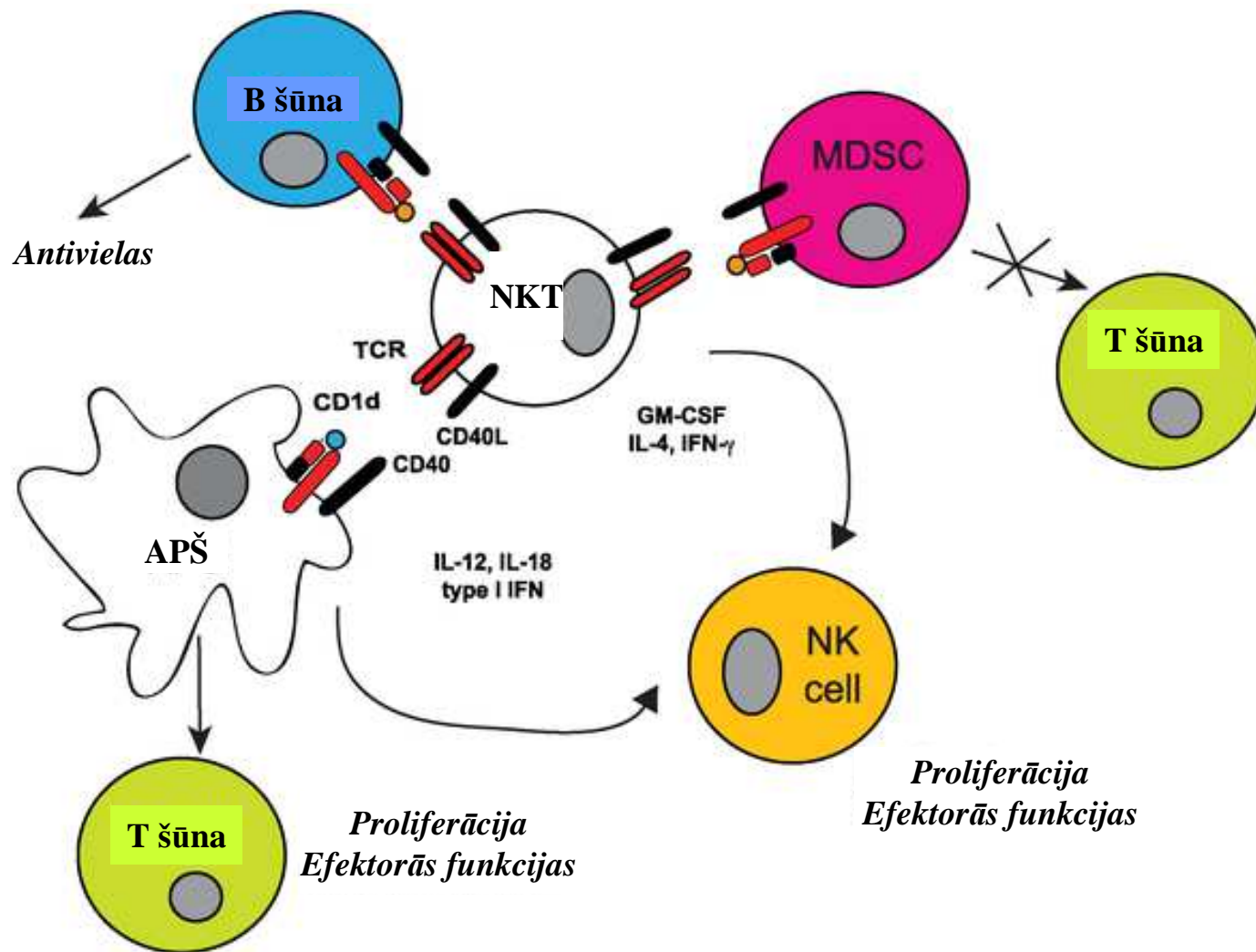


K. Takeda and S. Akira, Toll-like receptors in innate immunity, *International Immunology*, 2005, Vol. 17, No.1, pp.1–14.

Dabiskās galētājšūnas

natural killers (NK)

- NK ir liela izmēra graudaini citotoksiskie limfocīti, kas veidojas kaulu smadzenēs no tiem pašiem limfoīdiem progenitoriem, no kuriem veidojas B un T limfocīti.
- NK neekspresē T limfocītiem raksturīgos antigēna receptorus un C3, tātad **NK nav imūnkompetentas šūnas**. NK membrānā ir aktivējoši un inhibējoši receptori (attiecīgi, KAR – *killer activation receptor* un KIR – *killer inhibition receptor*), kuru **ligandi ir šūnu stresa inducētas molekulas**, ko ekspresē inficētas vai citādi stresā novestas šūnas
- NK ekspresē arī imūnglobulīnu Fc receptorus.
- **NK ir citotoksiskas šūnas**; sīkās granulas NK citoplazmā satur vairākus agresīvus proteīnus:
 - **perforīnus** un **granzīmus** (proteāzes), kas var izraisīt mērķa šūnas apoptozi vai osmotisku bojāeju;
 - **α defensīnus**, kas iznīcinās baktērijas, bojājot to apvalku;
- Fas ligandus.
- NK sekretē citokīnus (piem., IFN-γ: aktivē makrofāgus, kavē inficētu šūnu proliferāciju) un hemokīnus.



Dabiskās galētāj-T šūnas (natural killer T cells; NKT cells) atpazīst **lipīdu antigēnu**, ko antigēn-prezentējošā šūna (APŠ) vai B šūna prezentē ar CD1d receptora starpniecību.

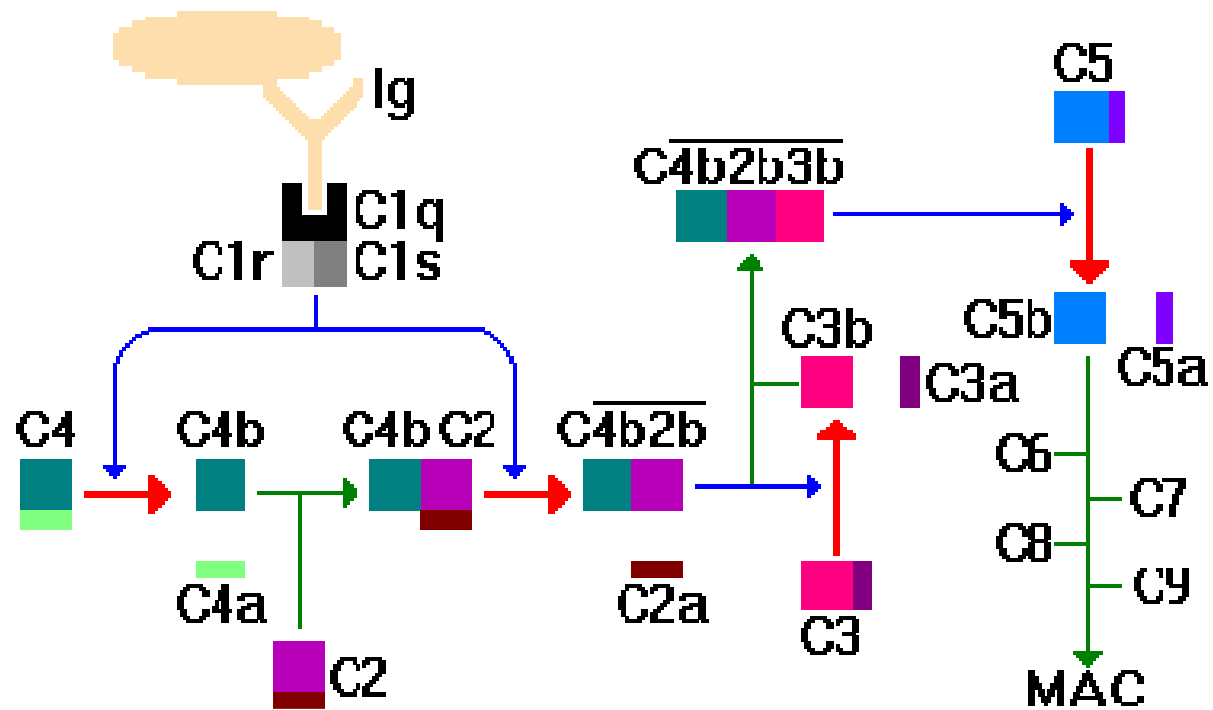
- Aktivēta NKT šūna
- 1) stimulē T limfocītu proliferāciju,
 - 2) stimulē B šūnu populācijas antivielu produkciju,
 - 3) stimulē dabisko galētājšūnu (NK cells) proliferāciju un funkcijas,
 - 4) kavē mioīdo supresoro šūnu (MDSC) nomācošo ietekmi uz T limfocītiem.

Izšķīdušas molekulas,

kas vienlaicīgi

- recipē patogēniem raksturīgās molekulas un
- veicina inficētu šūnu bojāeju vai šūnu fragmentu fagocitozi
 - **komplementa proteīni,**
 - sēruma amiloids,
 - C-reaktīvais proteīns,
 - peptidoglycan recognition proteins (PGRs)

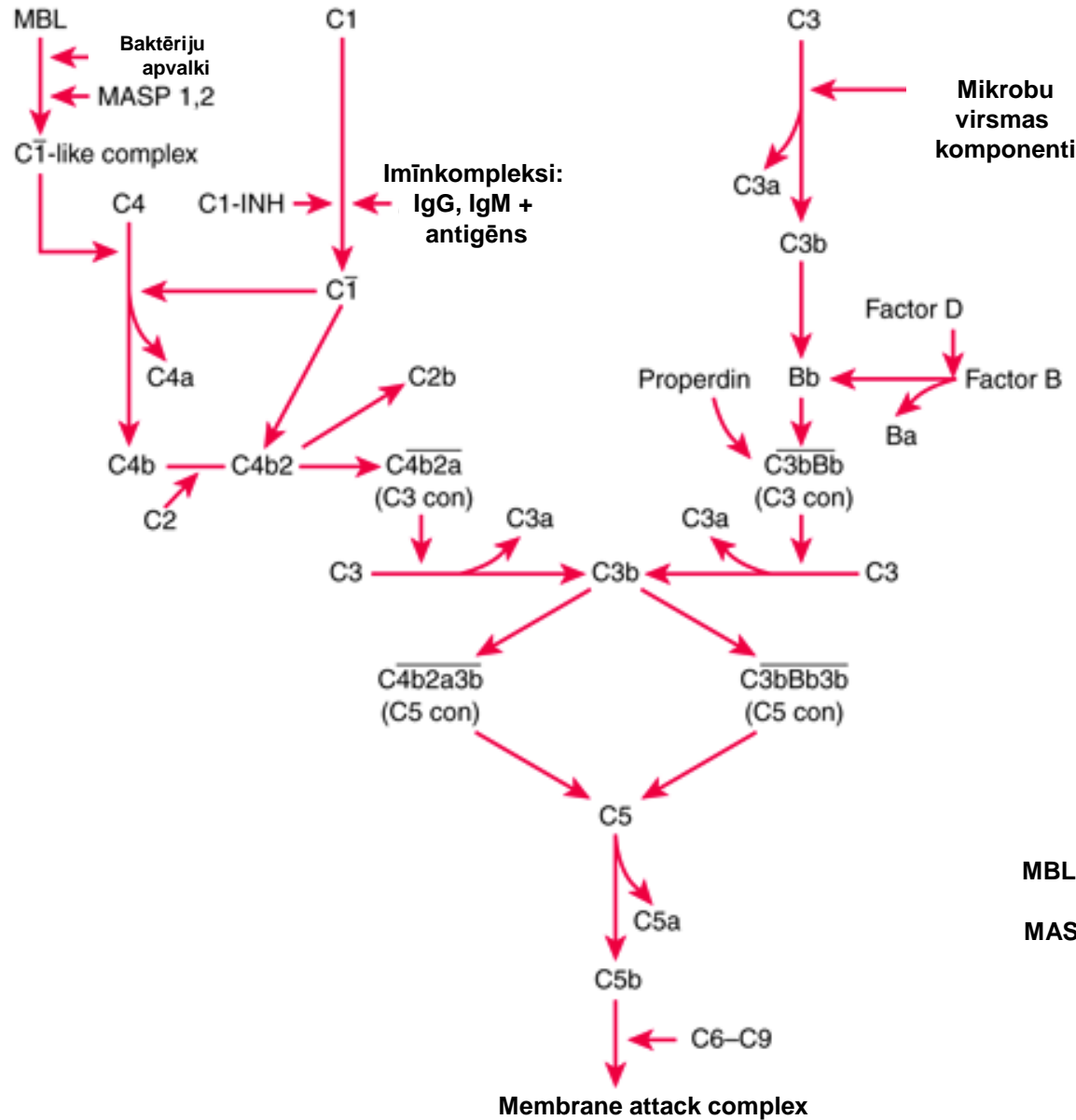
Komplementa sistēma



Lektīna aktivācija

Klasiskā aktivācija

Alternatīvā aktivācija



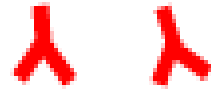
Komplementa aktivācija

Komplements – 5% no plazmas globulīniem, t.s. opsonīni

Komplementa aktivācija un funkcijas

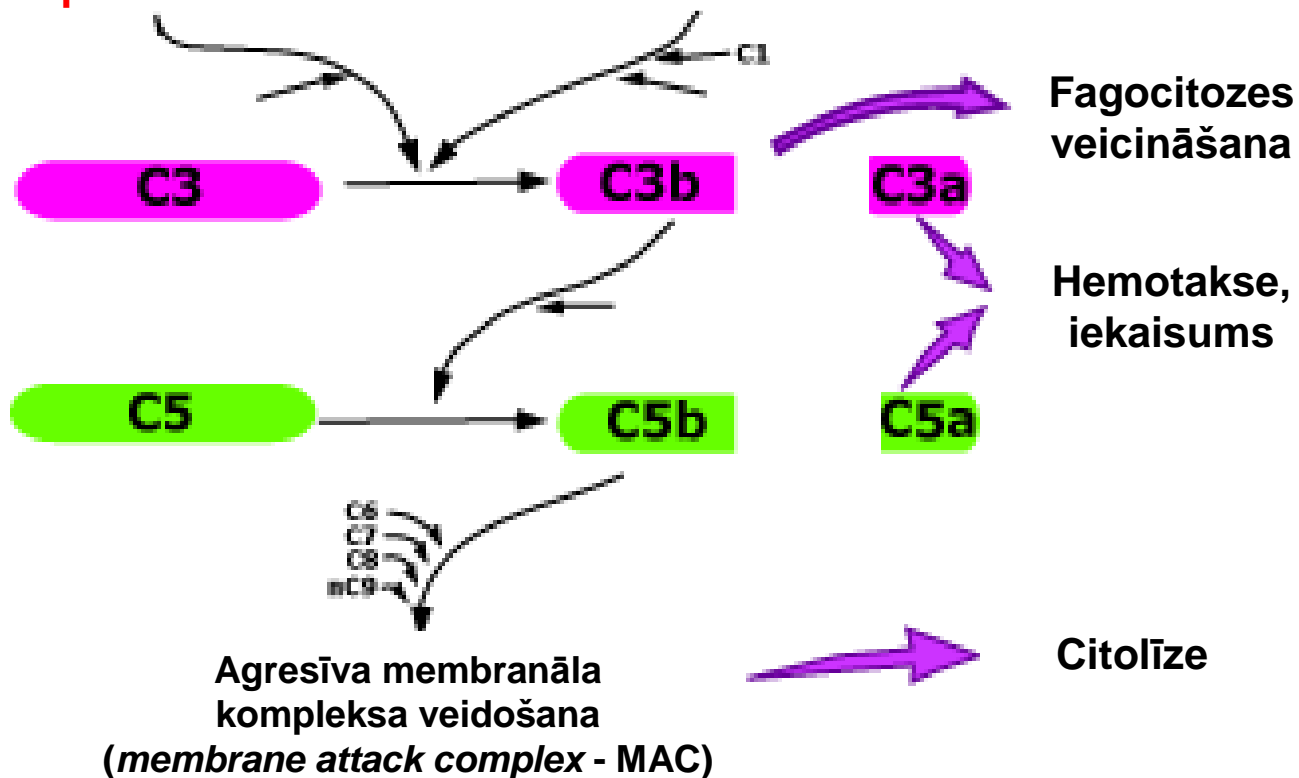
Nespecifiska
aktivācija

Specifiska
aktivācija



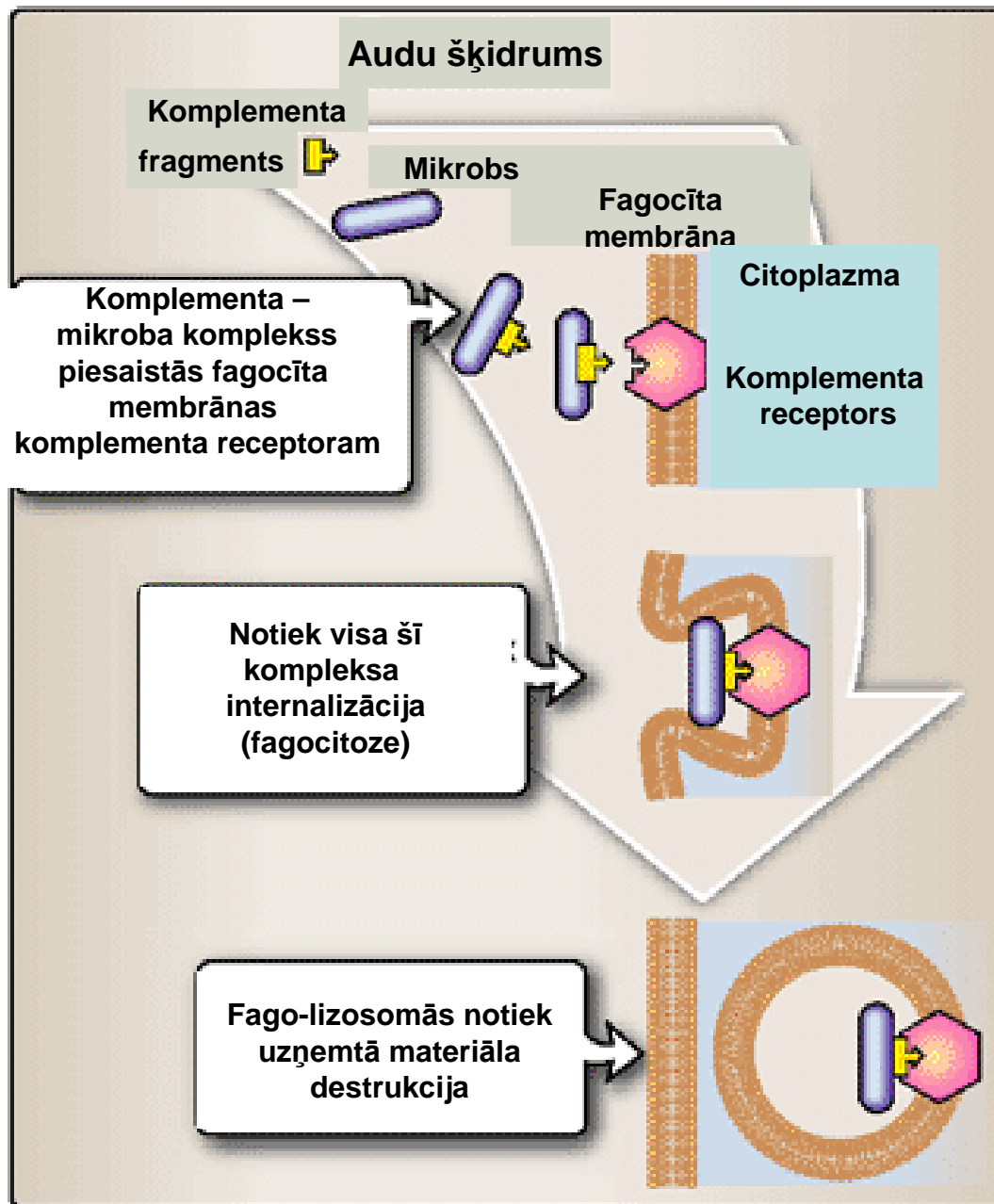
Baktēriju virsmas
polisaharīdi

IgM vai IgG



Komplements

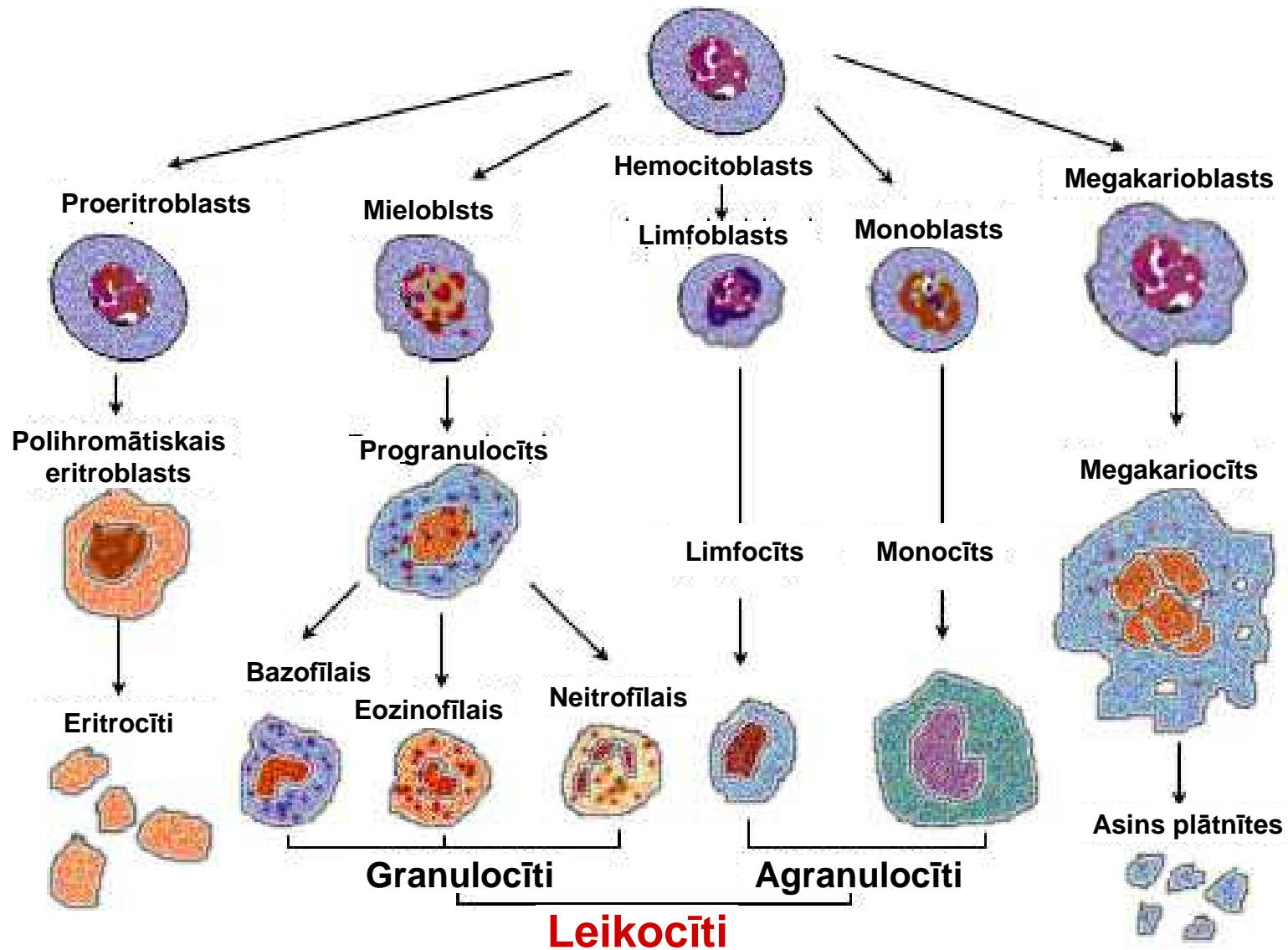
- Veicina fagocitozi
- Veicina makrofāgu un neitrofīlo leukocītu adhēziju, ekstravazāciju un fagocitozi
- Veicina imūnkompleksu piesaisti makrofāgiem un neitrofīliem leukocītiem
- Veicina tuklo šūnu degranulāciju
- Veicina gludās muskulatūras šūnu kontrakcijas
- Veic citotoksisku funkciju



- Komplementa funkcijas:**
1. opsonizācija;
 2. Makrofāgu un neitrofilu ķīmijtakse;
 3. Šūnu galēšana;
 4. Antigēnā materiāla saķepināšana

Komplements veicina fagocitozi (opsonizējošs efekts)

Leikocīti



Neitrofīlie granulocīti

- 40 – 70% no visiem leukocītiem
- Kopā ar bazofīliem un eozinofīliem veido polimorfonukleāro leukocītu ģimeni (kodolam ir 2 – 5 daiviņas); dzīvo ne ilgāk par nedēļu.
- Neitrofīlie ir fagocīti, kas vieni no pirmiem (jau dažās minūtēs) migrē uz iekaisuma vai traumas vietu, uz kurieni caur asinsvada sienu (**diapedēze**) un šūnstarpu matricu tos ievilina iekaisuma hemotaksiskie signāli interleikīns 8 (IL-8), interferons IF γ , komplementa 5. komponents C5a, leukotriēns B4 u.c.; ļoti kustīgas šūnas, kuras lai pārvietotos izmanto amēbveida pārplūšanu un pseudopodijas.
- Citoplazmā ap 200 granulu.
- Neitrofīliem ir trīs agresīvas reakcijas pret mikrobiem: 1) fagocitoze, 2) antimikrobiālu vielu sekrēcija un 3) ārpussūnas lamatu veidošana mikrobiem.
- **Fagocitoze.** Vislabprātāk fagocitē ar Ig opsonizētas baktērijas; fagosomā strauji un lielos daudzumos fermenta NADPH oksidāzes ietekmē veidojas reaktīvs skābekļa radikāls **superoksīds**, ko ferments superoksīda dismutāze transformē par **ūdeņraža peroksīdu**, ko, savukārt enzīms mieloperoksidāze transformē par hipohlorskābi HClO. Šo ārkārtīgi agresīvo vielu veidošanās saistīta ar intensīvu skābekļa patēriņu, tāpēc šūnas reakciju kopumā dēvē par **respiratoru sprādzienu** (*respiratory burst*).
- Neitrofīli **sekretē antimikrobiālas vielas**, piem., lizosīmus, laktoferrinu, katelicidīnu u.c.
- Neitrofīliem bez fagocitozes ir vēl otra agresīva reakcija – baktēriju ekstracellulāra sagūstīšana un nogalināšana – t.s. **neitrofīlu ārpussūnas lamatas** (**neutrophil extracellular traps** – NETs). Neitrofīli izdala DNS tīklveida struktūras – hromatīna un serīna proteāžu pavedienus, kas ekstracellulāri sagūsta un nogalina mikrobus.

Tuklās šūnas

- **Hematopoētiskas izcelsmes** šūnas, kas lokalizējas audos vispirms jau asinsvadu tuvumā un **epiteliālās virsmās**. Triptāzi saturošās tuklās šūnas (MCT cells) – elpceļu un gremošanas trakta gļotādā. Triptāzi un chimāzi saturošās tuklās šūnas (MCTC cells) – saistaudos dermā, gremošanas trakta submukozā, konjunktīvās u.c.
- Ja asinīs paaugstinās brīvo IgE koncentrācija un ir arī pietiekoši IL-4, tad tuklās šūnas intensīvāk ekspresēt FcεR1 savā virsmā un aktivējas. IgE piesaiste ir neatgriezeniska, un **tuklās šūnas pilnīgi pārklātas ar IgE apvalku**. Un tad, ja parādas antigēns (alergēns), tas piesaistas pie šiem IgE, kas fiksēti pie šūnas membrānas, un IgE intracelulārie domēni sasiējas klāsteros un izraisa spēcīgu tuklās šūnas aktivāciju. Veidojas spēcīga aizsardzība, piem., pret zarnu tārpiem.
- Aktivāciju stimulē
IgE, kā arī
komplementa komponenti,
IgG,
nervu augšanas faktors TRKA,
un pat **Toll receptoru ligandi**.

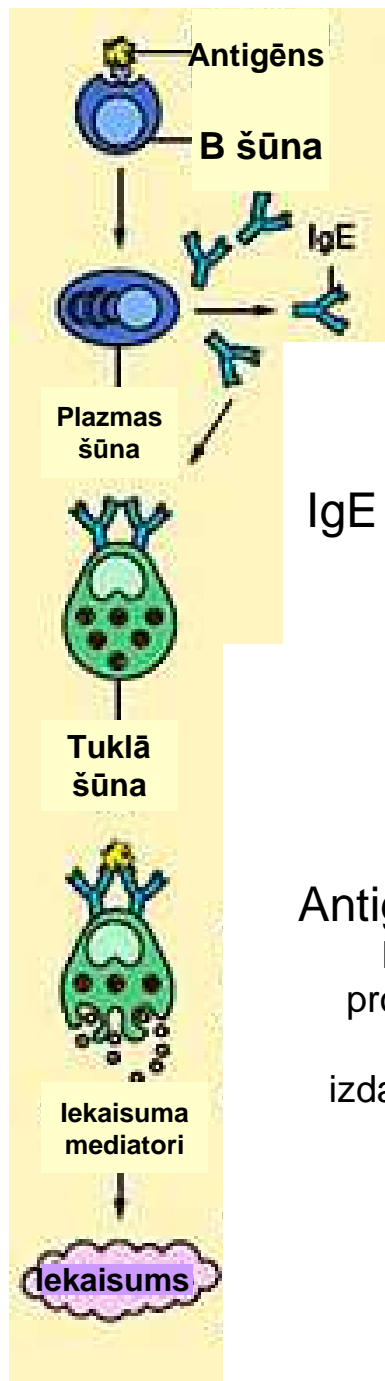
Tuklo šūnu sekrēti šūnstarpu vidē:

no granulām: **serīna proteāzes**, piem., triptāze;

histamīns; serotonīns; proteoglikāni (heparīns);

tekoši jaunveidoti: **lipīdu mediatori**: tromboksāns, PgD2, LT C4, plātnīšu aktivējošs faktors;

citokīni: **hemotaksiskie faktori**, piem., eozinofīlu hemotakses faktors.



Antigēna invāzija,
B šūnu aktivācija;

Plazmas šūnas sekretē
specifiskās antivielas

IgE saistās pie tuklo šūnu
Fc receptoriem

Antigēna piesaiste pie
Ig molekulām,
provocē tuklo šūnu
degranulāciju;
izdalās histamīns un
citokīni

Tuklo šūnu Fc receptcija

Tuklo šūnu viltus kompetence

- 1) ar IgE starpniecību;
- 2) ar komplementa receptoriem;
- 3) prezentējot antigēnu ar MHC II,
(ja saņemta IFN γ , TNF un LPS stimulācija)

Bazofīlie granulocīti

- Skaitliski vismazākā granulocītu daļa tikai 0,01 – 03 % no visiem cirkulējošiem leukocītiem. Bazofīli pamatā **cirkulē asinīs**, bet var arī iziet audos. Bazofīli ir patstāvīgi kustīgas šūnas.
- Audos ir tuklās šūnas, kas lielā mērā atgādina bazofīlos leukocītus; būtiska šo šūnu pazīme – tās producē un uzkrāj histamīnu.
- Bazofīli ekspresē dažādu citokīnu receptorus: IL-3R, IL-5R, GM-CSFR;
hemokīnu receptorus: CCR2 un CCR3;
komplementa receptorus;
prostaglandīnu receptorus;
TLR
- Aktivācija (**IgE piesaiste bazofīla FcεR1 receptoriem**) izraisa degranulāciju. Bazofīliem šie receptori ir tetramēra formā.
- No granulām izdalās
 - **histamīns**
 - **proteoglikāni, piem., heparīns un hondroitīns.**
- No jauna sintezēti un sekretēti tiek
 - **proteolītiskie enzīmi, piem., elastāze, lizofosfolipāze,**
 - **lipīdu mediatori – leukotriēni**
 - **citokīni: IL-4, IL-13, GM-CSF.**

Eozinofīli

- Eozinofīli rezidē gastroinestinālā trakta zemgļotādā, kā arī alerģisko iekaisumu vietās.
- Eozinofīli satur diva veida granulas – specifiskās un primārās (līdzīgas citu granulocītu granulām). Specifiskās satur t.s. katjonu proteīnus:
 - major basic protein (MBP) – tas ir ap 50% no granulu satura masas,
 - eosinophil peroxidase (EPO),
 - eosinophil cationic protein (ECP), and
 - eosinophil-derived neurotoxin (EDN).

Eozinofīli satur arī t.s. lipīdu ķermeņiņus, kuros, pateicoties eikosanoīdu sintēzes fermentu klātbūtnei, notiek lipīdu mediatoru sintēze.

Eozinofīli ekspresē daudzas virsmas molekulas:

IgG un IgA receptorus,
Komplementa receptorus,
Citokīnu IL-3, IL-5, GM-CSF receptorus,
Hemokīnu CCR1 un CCR3 receptorus,
Adhēzijas molekulas,
Leikotriēnu receptorus,
Prostaglandīnu receptorus,
Plātnišu aktivācijas faktora receptorus,
Toll like receptorus

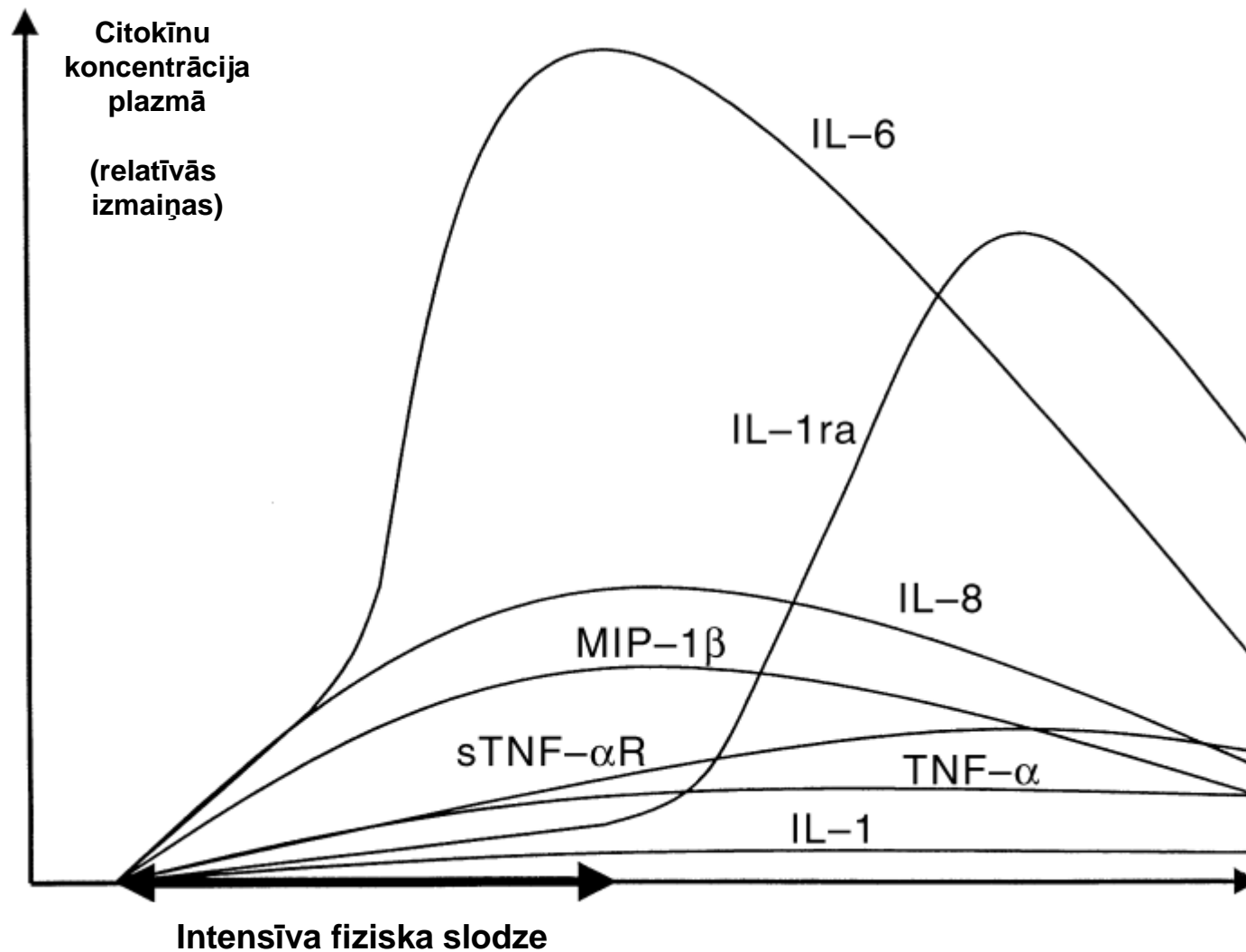
Imūnglobulīnu piesaiste viena pati nav pietiekoši spēcīgs signāls eozinofīlu aktivācijai, vajag vēl citu aktivējošus signālus: IL-3, IL-5, CCR, plātnišu aktivācijas faktoru u.c.

Aktivāciju pavada degranulācija, un aktīvo komponentu izvadīšanai ir 4 varianti: granulu ekzocitoze, granulu satura ekzocitoze, daļēja granulu satura ekzocitoze, citolīze.

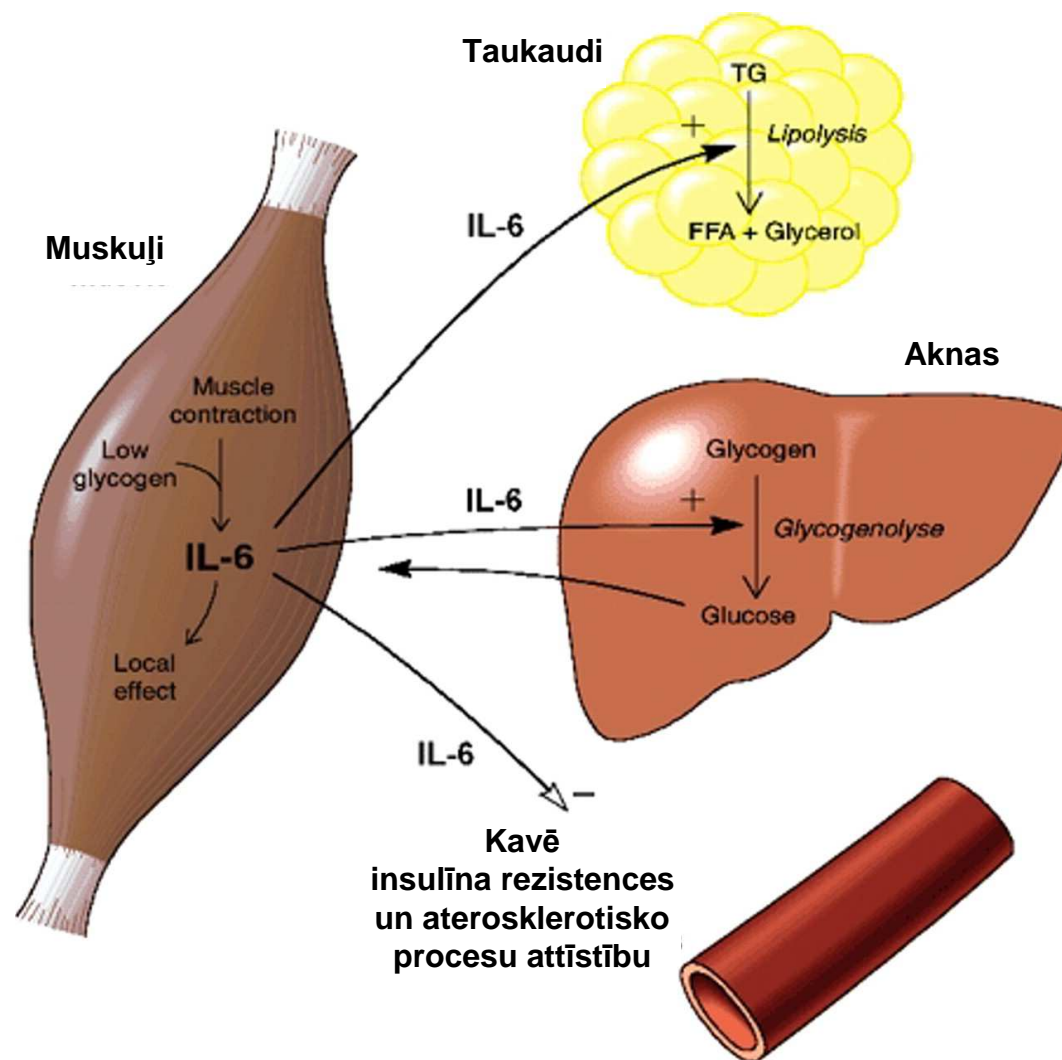
Efekti: sekretētais MBP nav ferments, bet ar savām katjonu grupām grauj šūnu membrānas parazītiem (tārpiem); EDN un ECP iedarbības mehānismi izziņāti nepietiekoši.

Plātnītes; trombocīti

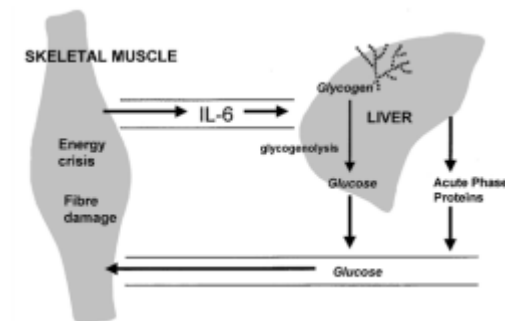
- Asins šūnas, veidojas no megakariocītiem; šūnu atlūzas, kuru diametrs ir 1 – 2 mikroni; apm. 300 – 400 tūkstoši 1 mm³ .
- Pamatfunkcija – plātnīšu aizbāžņa veidošana mikrocirkulācijas asinsvadā, kuram bojāta sieniņa (adhēzijas molekulu ekspresija, agregācija), un līdzdalība fermentatīvās koagulācijas norisēs, veicinot trombīna veidošanos un fibrīna polimerizāciju.
- **Ekspresē Toll like receptorus**, līdz ar to, īpaši aktivējas inficētu audu bojājumu gadījumos.
- Plātnītes veido un sekretē gan iekaisumu veicinošas (piem., IL-1), gan kavējošas (piem., transformējošu augšanas faktoru TGF-β, trombospondīnu u.c.) signālvielas.
- Plātnītes ekspresē CD40 kā signālu, kas provocē Ig molekulu izotipa pārslēgšanu.
- Plātnītes ar savām signālvielām vada un stimulē jaunu limfvadiņu veidošanos.



Citokīnu koncentrāciju maiņa asinīs slodzē un pēc slodzes



IL-6 ir signāls par to, ka muskuļa glikogēna krājumi sasnieguši kritiski zemu līmeni



Skeleta muskuļu producētā IL-6 ietekmes

Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects.
The Journal of Physiology, 2001, 536, 329-337.

IL-6 - viens no vadošiem miokīniem

- IL-6 – multifunkcionāls citokīns
- Sākotnēji dokumentētās funkcijas: IL-6 = B limfocītu diferenciācijas faktors; piedalās **hematopoēzes un iekaisuma reakciju vadībā**
- IL-6 signāla transdukcija dažādi realizējas atšķirīgu fenotipu šūnās
- IL-6 ir viens no miokīniem = citokīniem, kurus **producē skeleta muskuļi** (līdztekus IL-1,8,15,17 un tumoru nekrozes faktoram TNF β)
- IL-6 ietekmes sfēras:
 - veicina **iekaisuma** reakcijas,
 - piedalās organisma **enerģētiskā metabolisma** vadībā, lai to adaptētu enerģijas patēriņam skeleta muskuļu slodzē,
 - stimulē nonREM miega noturību, tādējādi paaugstinot organisma pēcslodzes **reģeneratīvo potenciālu**.