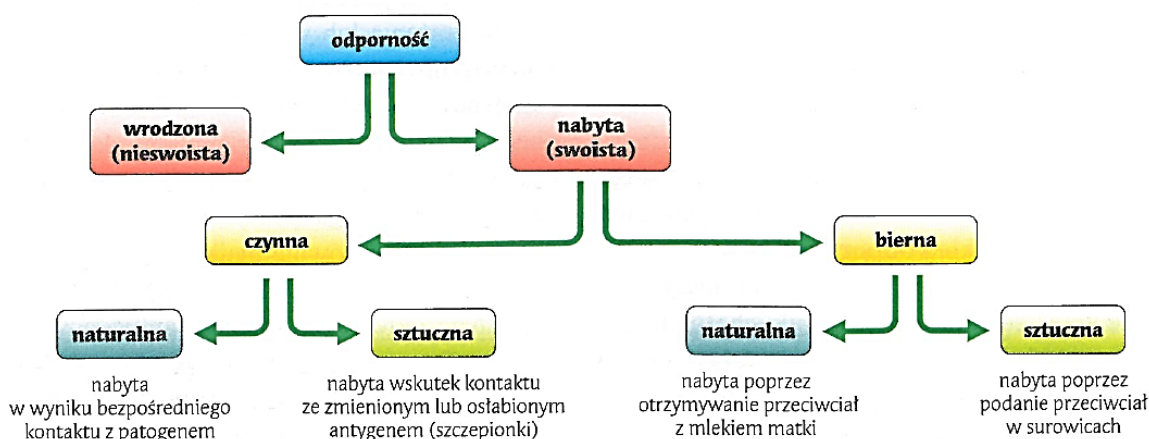


UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

- dla **patogenu** (bakterii, wirusa, grzyba, protista czy innego czynnika chorobotwórczego) – środowisko wewnętrzne organizmu zwierzęcego jest niemal idealnym siedliskiem → ciało zwierzęcia oferuje gotowe źródło składników odżywczych, stałe warunki i środki transportu do nowych środowisk. W drodze **ewolucji** wykształciły się cechy adaptacyjne, które chronią zwierzęta przed wieloma patogenami.
- określone **komórki odpornościowe** (immunologiczne) w płynach ustrojowych i tkankach większości zwierząt swoiście oddziałują z patogenami i niszczą je. Część komórek odpornościowych to komórki należące do typu krwinek białych zwanych **limfocytami**. Większość z nich rozpoznaje **specyficzne rodzaje** patogenów i na nie odpowiada.
- wszystkie mechanizmy obronne organizmu tworzą razem **układ odpornościowy (immunologiczny)**, który pozwala zwierzętom unikać zakażeń lub je ograniczać. Obecność cząsteczek lub komórek nie muszą być chorobotwórcze, aby wywołać odpowiedź immunologiczną.

RODZAJE ODPORNOŚCI

- odporność to działanie mające na celu **niszczenie drobnoustrojów i substancji chorobotwórczych**, do których zalicza się:¹
 - odporność nieswoistą (wrodzoną)**, czyli uniwersalny typ odporności, w którym biorą udział naturalne bariery ciała, a także komórki i cząsteczki odpornościowe;
 - odporność swoistą (nabytą)** – odporność skierowana przeciw określonym antygenom, w której biorą udział komórki prezentujące antygen oraz limfocyty.



¹ jest to „spis treści” – kolejne punkty notatki będą opisywać sukcesywnie dane typy odporności.

I LINIA OBRONY

- pierwsza linia obrony oferowana przez układ odpornościowy polega na odporności **nieswoistej**. Pomaga ona zabezpieczyć organizm przed wnikaniem patogenów. Na przykład warstwa zewnętrzna, taka jak skóra czy skorupa, blokuje wnikanie wielu patogenów.
- uszczelnienie całej powierzchni ciała jest niemożliwe, chociażby ze względu na wymianę gazową, odżywianie i rozmnażanie, kiedy wymagane jest otwarcie na środowisko zewnętrzne. → wydzieliny, które wychwytyją lub zabijają mikroorganizmy, chronią wejściowe i wyjściowe otwory ciała, podczas gdy wyściółka układu pokarmowego, oddechowego i innych powierzchni wymiany gazowej stanowi dodatkowo barierę ochronną.

Tabela 1. czynniki chemiczne i fizyczne odpowiedzialne za I linię obrony organizmu.

elementy pierwszej linii obrony organizmu	
nieuszkodzona skóra	stanowi mechaniczną zaporę dla drobnoustrojów
błona śluzowa przewodu pokarmowego, dróg oddechowych	dzięki śluzowi i rzęskom (drogi oddechowe) zatrzymuje i usuwa liczne patogeny; HCl występujący w soku żołądkowym zabija drobnoustroje.
niska wartość pH potu	utrudnia rozwój mikroorganizmów chorobotwórczych
ślina i łzy	zawierają w swoim składzie lizozym – białko o działaniu bakteriobójczym
fizjologiczne odruchy obronne	np.: kaszel, kichanie, wymioty, które umożliwiają gwałtowne pozbycie się patogenów z organizmu,
<u>niektóre</u> białka odporności nieswoistej	obecne są we krwi i tkankach, np. białka układu dopełniacza oraz interferony.

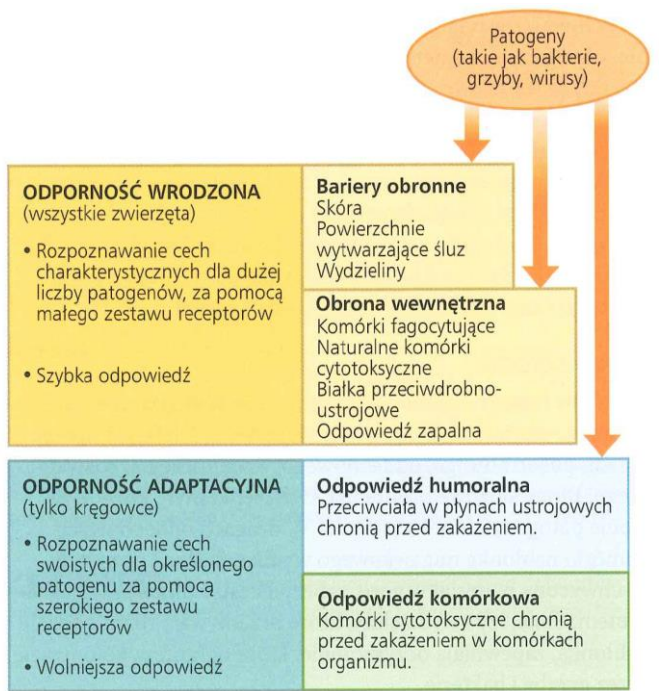
ODPORNOŚĆ PO WNIKNIĘCIU PATOGENU

- jeśli patogen przełamie barierę i wniknie do organizmu problem walki z nim zasadniczo się zmienia. Aby zwalczyć zakażenie, układ odpornościowy zwierzęcia musi rozpoznać obce cząsteczki i komórki wewnątrz organizmu. Innymi słowy, prawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy musi **rozpoznać własne od obcego**.
- komórki układu odpornościowego wytwarzają cząsteczki receptorów, które swoiście wiążą się z cząsteczkami pochodzącymi od obcych komórek lub wirusów i aktywują odpowiedź obronną.
- swoiste wiązanie się receptorów układu odpornościowego jest rodzajem **rozpoznania molekularnego** i jest głównym mechanizmem umożliwiającym odróżnienie obcych cząstek i komórek².
- dwa rodzaje rozpoznania molekularnego leżą u podstaw dwóch typów odpowiedzi immunologicznej zwierząt: **odporności wrodzonej** (nieswoistej), występującej u wszystkich zwierząt, oraz **odporności nabytej** (swoistej), która występuje tylko u kręgowców.

² szczegółowy proces rozpoznania swego od obcego zostanie omówiony później.

Tabela 2. krótki opis dwóch rodzajów odporności.

odporność nieswoista	odporność swoista
<p>obejmuje bariery obronne, a rozpoznanie molekularne opiera się na niewielkiej grupie receptorów białkowych, które wiążą się do cząsteczek lub struktur fizjologicznie nieobecnych w organizmach zwierzęcych, ale powszechnych u wirusów, bakterii i innych mikroorganizmów (są to przykładowo dsRNA lub mureina).</p> <p>wiązanie receptorów odporności wrodzonej do obcych cząsteczek uruchamia wewnętrzny mechanizm obronny, umożliwiając odpowiedź wobec bardzo szerokiej grupy patogenów.</p>	<p>rozpoznanie molekularne odbywa się przy użyciu szerokiego arsenału receptorów, gdzie każdy rozpoznaje typowy element występujący na określonej części, określonej cząsteczki określonego patogenu. W rezultacie, rozpoznanie i odpowiedź w odporności adaptacyjnej (swoistej) odbywają się z ogromną swoistością.</p> <p>odpowiedź ta jest uruchamiana po aktywacji mechanizmów odporności wrodzonej i rozwija się znacznie wolniej. Ten typ odporności jest potęgowany przez wcześniejszą ekspozycję na patogen – dzięki temu możliwa jest wtórna odpowiedź immunologiczna.</p>



odpowiedzi immunologiczne zwierząt można podzielić na odporność wrodzoną i adaptacyjną. Niektóre składniki odporności wrodzonej przyczyniając się do aktywacji odporności adaptacyjnej.

KRÓTKI PRZEGLĄD: ODPORNOŚĆ WRODZONA BEZKRĘGOWCÓW

- w każdym z środowisk – **lądowym i słodkowodnym** – owady (*Insecta*) wykorzystują swój egzoszkielet, czyli szkielet zewnętrzny, zbudowany w głównej mierze z chityny i innych polisacharydów, tworzy skuteczną barierę chroniącą przed większością patogenów. Lizozym, enzym niszczący ściany komórkowe bakterii, dodatkowo chroni układ pokarmowy owadów.
- każdy patogen, który niszczy bariery ochronne owada, napotyka kilka wewnętrznych systemów odpornościowych – komórki układu immunologicznego zwane **hemocytami** wędrują po całym ciele w hemolimfie owada. → część z nich wchłania i niszczy bakterie i inne obce substancje w procesie **fagocytozy**. Inne hemocyty uwalniają substancje chemiczne, które zabijają patogeny i pomagają uwięzić duże pasożyty; albo takie, które rozkładają błony komórkowe grzybów czy bakterii.
- komórki odpornościowe owadów wydzielają **białka rozpoznające**, które swoiście wiążą się z makrocząsteczkami charakterystycznymi dla szerokiej gamy bakterii lub grzybów. Przykładowo: kiedy grzyb zakaża muszkę owocową, kawałki ściany komórkowej grzyba wiążą się do białka rozpoznającego, a cały kompleks aktywuje **białko Toll**, receptor na powierzchni hemocytów. Rozpoznanie to aktywuje syntezę zestawu peptydów przeciwdrobnoustrojowych o właściwościach przeciwgrzybiczych.

- w tym podrozdziale rozważone zostały aspekty odporności wrodzonej **wspólne z bezkręgowcami** (*bariery ochronne, fagocytoza, peptydy drobnoustrojowe*); następnie omówione są aspekty charakterystyczne już dla **odporności wrodzonej (nieswoistej) kręgowców** (*naturalne komórki cytotoksyczne, interferony oraz odpowiedź zapalna*).
- **bariery ochronne** (wyróżniamy fizyczne i chemiczne):
 - blokują wejście dla patogenów; obejmują skórę i błony śluzowe wyściełające narządy układu pokarmowego, oddechowego, wydalniczego i rozrodczego. Błony śluzowe wydzielają śluz, który wylapuje patogeny i inne cząsteczki (**w drogach oddechowych komórki nabłonka migawkowego wymiatają śluz i pozostały wychwycony materiał do gardła, potem te są połknięte i eliminowane w żołądku**).
 - ślina, łzy i wydzieliny, które przemywają różne rodzaje nabłonka zapewniają oczyszczenie, które ogranicza kolonizację przez grzyby i bakterie (głównie dzięki lizozymowi). Kwas solny w żołądku również zalicza się do nieswoistej odporności.
 - ponadto wydzieliny gruczołów łojowych i potowych obniżają wartość pH skóry do poziomu 3-5, tworząc środowisko wystarczająco kwaśne, by wstrzymać wzrost wielu bakterii.
- **wrodzona obrona komórkowa** (z udziałem komórek i receptorów):
 - wiele patogenów, które pokonają bariery fizyczne ssaków, jest pochłanianych przez komórki fagocytykujące wykorzystujące kilka typów receptorów do rozpoznania składników wirusowych, grzybowych lub bakteryjnych. Część ssaczy receptorów jest bardzo podobna do receptorów *Toll* owadów. Każdy ssaczy **receptor Toll-podobny (TLR)** wiąże się do cząsteczki z reguły nieobecnej w ciele kręgowców, ale charakterystycznej dla grupy patogenów. Na przykład: receptor **TLR3** wiąże się z dwuniciowym RNA (charakterystycznym dla części wirusów). Podobnie, **TLR4** wiąże się z lipopolisacharydem często obecnym dla bakterii; **TLR5** rozpoznaje flagelinę, główne białko wici bakteryjnej.
 - rozpoznanie patogenów dzięki powyższym receptorom, aktywuje mechanizmy fagocytozy i destrukcji. Dwa główne typy komórek fagocytykujących u ssaków to **neutrofile** i **makrofagi**. Wyróżniamy także **komórki dendrytyczne, eozynofile** i **komórki NK**.

neutrofile	makrofagi	komórki dendrytyczne	eozynofile
Neutrofile krążące we krwi są przyciągane przez sygnały pochodzące z zakażonych tkanek, a następnie wchłaniają i niszczą patogeny zakażające.	Makrofagi są dużymi komórkami fagocytykującymi (część z nich migruje po ciele, podczas gdy inne ciągle rezydują w narządach - np. śledzionie i tkankach, gdzie napotykają patogeny).	Głównie zasiedlają tkanki mające kontakt ze środowiskiem, takie jak skóra. Stymulują odporność adaptacyjną przeciw patogenom, które spotykają i wchłaniają. ³	Często występują pod błonami śluzowymi, są ważne w obronie przed intruzami wielokomórkowymi, takie jak robaki pasożytnicze. Uwalniają niszczycielskie enzymy trawiące.

Komórki NK (naturalne komórki cytotoksyczne – *natural killers*) to komórki krążące w organizmie, które rozpoznają nieprawidłowy szereg białek powierzchniowych charakterystyczny dla komórek zakażonych wirusem lub komórek nowotworowych. Komórki NK nie wchłaniają zakażonych komórek, zamiast tego uwalniają substancje chemiczne, które prowadzą do śmierci komórki, zapobiegając rozprzestrzenianiu się wirusów lub nowotworu.

³ zagadnienie to zostanie szczegółowiej omówione nieco później.

- **peptydy i białka przeciwdrobnoustrojowe:** u ssaków rozpoznanie patogenu wywołuje wytwarzanie i uwalnianie szerokiego spektrum peptydów i białek, które go atakują lub utrudniają rozmnażanie. Niektóre z tych cząsteczek funkcjonują jak peptydy przeciwdrobnoustrojowe zaburzając ciągłość ich błony komórkowej. Inne, wliczając w to **interferon** i **białka układu dopełniacza**, są charakterystyczne jedynie dla układu odpornościowego kręgowców.

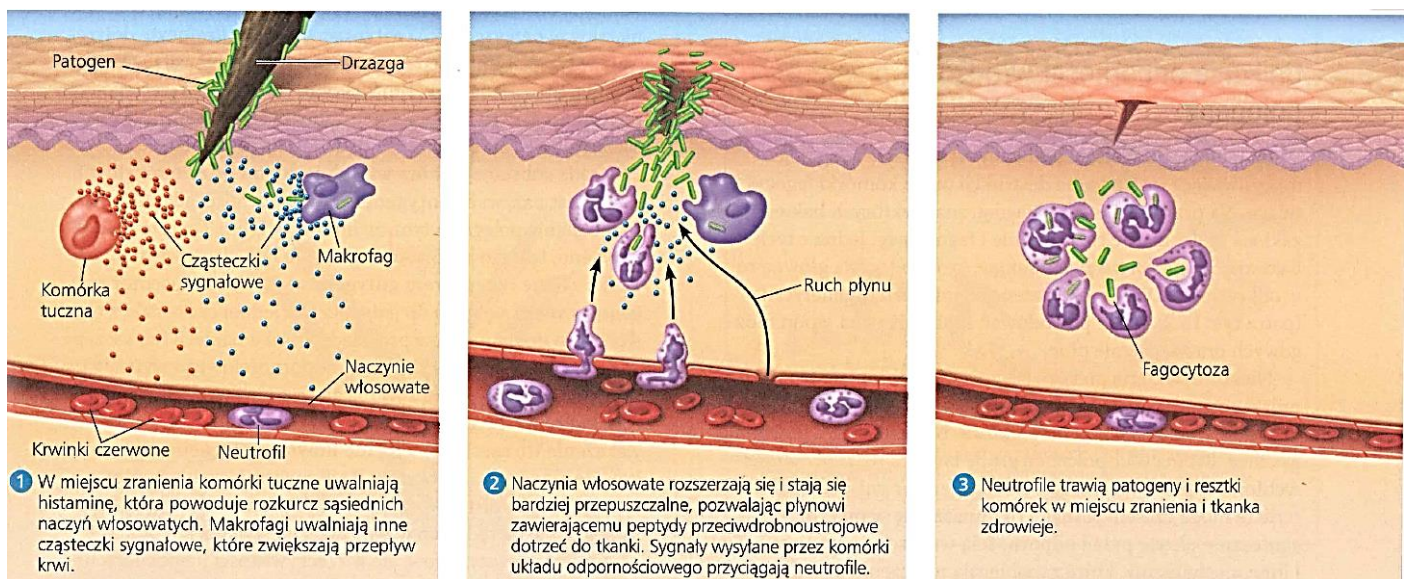
interferony

są to białka, które zapewniają odporność wrodzoną poprzez zakłócanie zakażenia **wirusowego**. Zakażone wirusem komórki uwalniają interferony, które indukują sąsiadujące, niezakażone komórki do wytwarzania substancji hamujących replikację wirusa. W ten sposób ograniczają rozprzestrzenianie się wirusów z komórki do komórki, pomagając kontrolować choroby wirusowe. niektóre krwinki białe wydzielają inny typ interferonu, który pomaga aktywować makrofagi, zwiększając ich zdolności fagocytyczne.

białka układu dopełniacza

jest to zespół około 30 białek osocza. Białka te swobodnie krążą w stanie nieaktywnym i są aktywowane przez związki na powierzchni wielu mikroorganizmów. Aktywacja prowadzi do kaskady reakcji chemicznych, które mogą prowadzić do lizy atakujących czynników patogennych. Układ dopełniacza działa również w odpowiedzi zapalnej (zaraz opracowanej) oraz w odpowiedzi swoistej omówionej w dalszej części.

- **odpowiedź zapalna** – ból i obrzęk wokół miejsca, w którym pod skórą utkwiała drzazga są wynikiem lokalnej **odpowiedzi zapalnej**, zmian wywołanych cząsteczkami sygnałowymi uwalnianymi po skaleczeniu lub zakażeniu. Jedną z istotnych cząsteczek sygnałowych stanu zapalnego jest **histamina** magazynowana w gęsto upakowanych pęcherzykach **komórek tłuszcznych** (te występują w tkance łącznej). Histamina uwalniana w pobliżu uszkodzenia zapoczątkowuje rozkurcz sąsiednich naczyń krwionośnych oraz zwiększenie ich przepuszczalności. Dzięki temu rozszerzone naczynia włosowate uwalniają płyn bogaty w krwinki białe do sąsiadujących tkanek, powodując miejscowy obrzęk. W odpowiedzi zapalnej biorą udział także **makrofagi** oraz **neutrofile**. Po aktywacji, te komórki uwalniają **cytokiny**, cząsteczki regulujące odpowiedzi immunologiczne. W tym przypadku zwiększają napływ krwi do miejsca zranienia lub zakażenia, w czego wyniku pojawia się zaczerwienienie i wzrost temperatury skóry typowy dla odpowiedzi zapalnej.

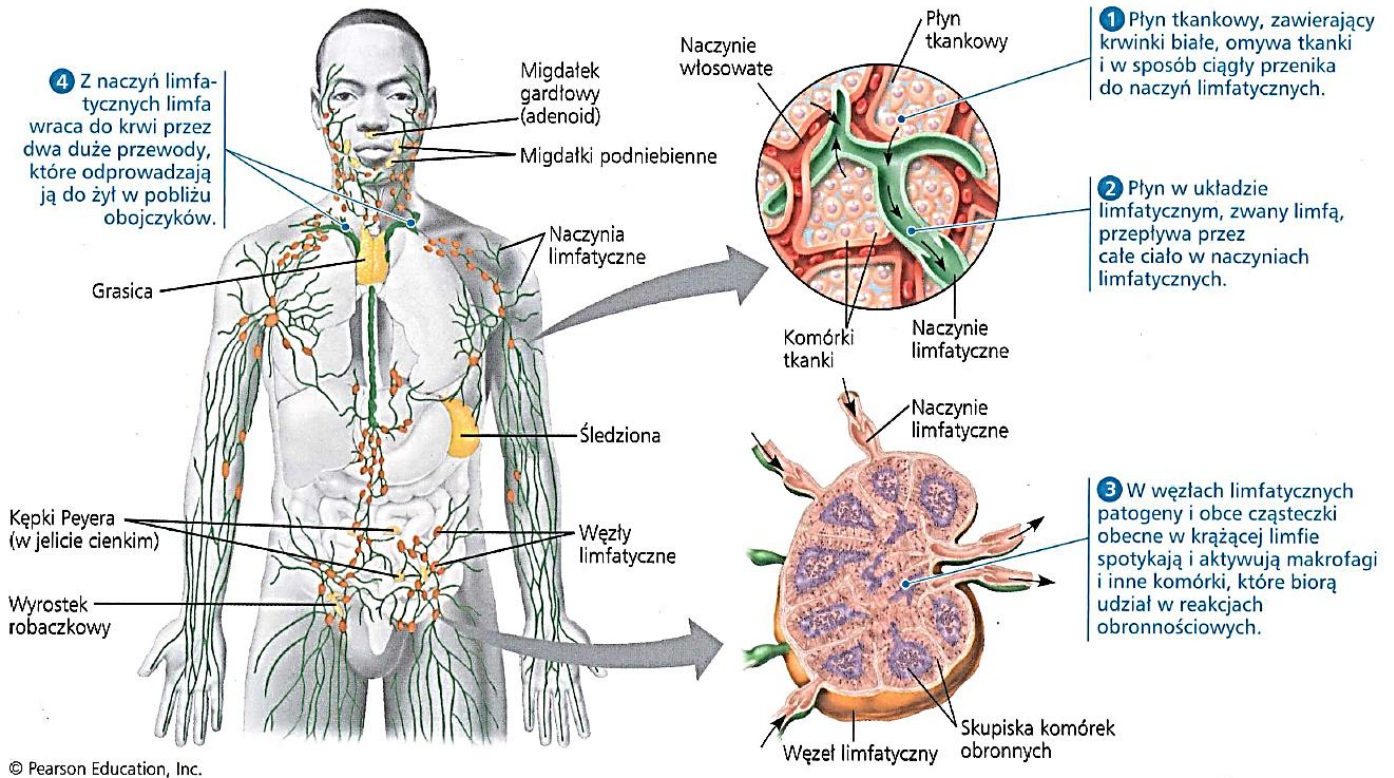


Rysunek 1. - opis odpowiedzi zapalnej organizmu człowieka

Ciężkie uszkodzenia tkanek lub choroba mogą przekształcić odpowiedź zapalną do odpowiedzi systemowej. Taką odpowiedzią jest m.in. gorączka, uwalniane makrofagi powodują przestawienie ośrodka termoregulacyjnego, co jest przydatne w przypadku zwiększania tempa fagocytozy i regeneracji tkanek. Niektóre patogeny unikają odpowiedzi dzięki np. otoczce śluzowej utrudniającej rozpoznanie i fagocytozę.

ELEMENTY BUDOWY UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO

- wiele elementów komórkowej obrony wrodzonej kręgowców związanych jest układem limfatycznym, siecią, w której płynie limfa.
- niektóre makrofagi przebywają w **węzłach limfatycznych**, gdzie wchłaniają patogeny przechodzące do limfy z płynu międzykomórkowego. Komórki dendrytyczne znajdują się poza układem limfatycznym, ale migrują do węzłów limfatycznych po napotkaniu antygeny. W węzłach limfatycznych komórki dendrytyczne oddziałują z innymi komórkami układu odpornościowego stymulując odporność adaptacyjną.



PRZEGLĄD: ODPORNOŚĆ NABYTA (SWOISTA) KRĘGOWCÓW → WPROWADZENIE

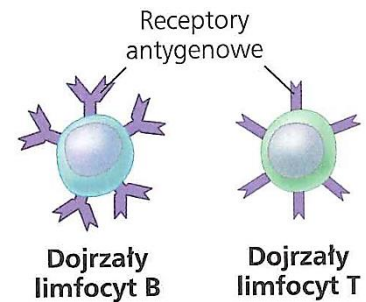
- ogólnie rzecz biorąc – odpowiedź adaptacyjna (swoista) kręgowców spoczywa na komórkach limfocytów T oraz B. Wszystkie limfocyty pochodzą z komórek macierzystych szpiku kostnego. Niektóre z nich migrują z niego do **grasicy** – te limfocyty dojrzewają w **typ T** (ang. *thymus* – grasica). Te, które pozostają i nabierają właściwości immunologicznych w szpiku kostnym nazywamy limfocytami **typu B** (ang. *bone marrow* – szpik kostny). *Limfocyty trzeciego typu pozostają we krwi i stają się naturalnymi komórkami cytotoksycznymi NK, aktywnymi w odporności wrodzonej.*
- każda substancja, która wywołuje odpowiedź limfocytów B oraz T, jest nazywana **antygenem**. Te mają dwie konkretne cechy:

cecha antygeny

opis

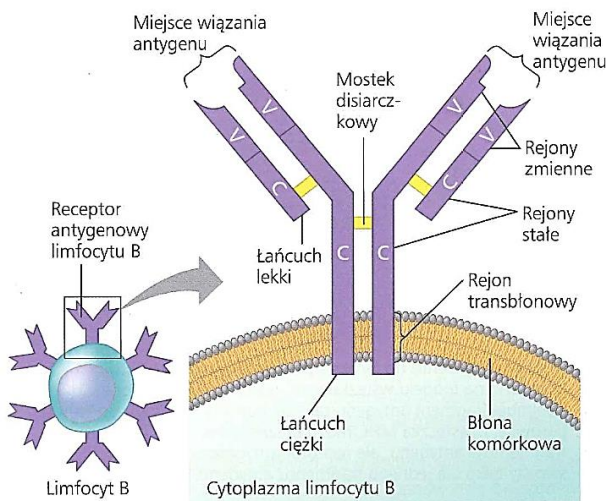
immunogenność	zdolność wywoływania reakcji odpornościowej (odpowiedzi immunologicznej) skierowanej przeciwko sobie.
antygenowość	Zdolność swoistego wiązania z przeciwciałami lub określonymi receptorami znajdującymi się na powierzchni limfocytów T oraz B.

- w odpowiedzi swoistej rozpoznanie polega na tym, że limfocyty B lub limfocyty T wiążą się do antygeny, takiego jak białko bakteryjne lub wirusowe, poprzez białko zwane **receptorem antygenowym**. Każdy receptor antygenowy wiąże się tylko do jednej części jednej cząsteczki z określonego patogenu (jak na przykład gatunku bakterii lub szczepu wirusa).
- chociaż komórki układu odpornościowego wytwarzają miliony różnych receptorów dla antygenów, wszystkie receptory tworzone przez **pojedynczy** limfocyt B lub T są identyczne. Zakażenie wirusem, bakterią lub innym patogenem zapoczątkowuje aktywację limfocytów B i T zawierających receptor antygenowy swoisty dla części tego patogenu. Te komórki mają na swojej powierzchni około **100 tysięcy** receptorów antygeny.
- antygeny z reguły są obcymi i w większości dużymi cząsteczkami (**o charakterze białkowym lub polisacharydowym**). Wiele antygenów wystaje z powierzchni obcych komórek lub wirusów. Inne antygeny, takie jak toksyny uwalniane przez bakterie, są wydzielane do płynu zewnątrzkomórkowego.
- mała, bezpośrednio dostępna część antygeny, która wiąże się do receptora antygenowego, nazywana jest **epitopem antygenowym**. Przykładem epitopu jest grupa kilku aminokwasów w określonym białku danej bakterii. Pojedynczy antygen z reguły posiada kilka epitopów, każdy wiążący się z receptorem z różną swoistością. Każde receptory antygenowe wytworzone przez pojedynczy limfocyt B lub T są identyczne – wiążą się z tym samym epitopem. **Każdy limfocyt B lub T wykazuje więc swoistość dla określonego epitopu, umożliwiając odpowiedź na każdy patogen, który produkuje cząsteczki zawierające ten epitop.**



- **rozpoznawanie antygeny przez limfocyty B oraz przeciwciała:**

- każdy receptor limfocytów B jest cząsteczką Y-kształtną, zbudowaną z czterech łańcuchów polipeptydowych: dwóch identycznych **łańcuchów ciężkich** oraz dwóch identycznych **łańcuchów lekkich** z mostkami disiarczkowymi łączącymi łańcuchy.

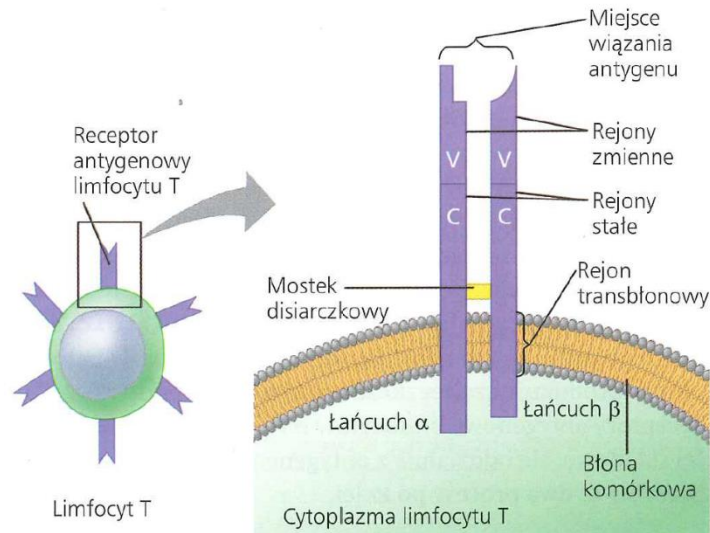


region transbłonowy na końcu każdego z łańcuchów ciężkich zakotwicza receptor w błonie komórkowej. Krótki region (ogon) na końcu łańcuchów ciężkich wystaje do cytoplazmy. Każdy łańcuch lekki i ciężki posiadają **rejon stały (C)**. Na dwóch końcach ramion Y-kształtnych każdy łańcuch posiada **rejon zmienny (V)**; jego sekwencja aminokwasowa różni się znacznie pomiędzy różnymi limfocytami B. Rejony V dwóch łańcuchów tworzą razem asymetryczne wiązania antygeny (**każdy receptor ma 2 takie miejsca**).

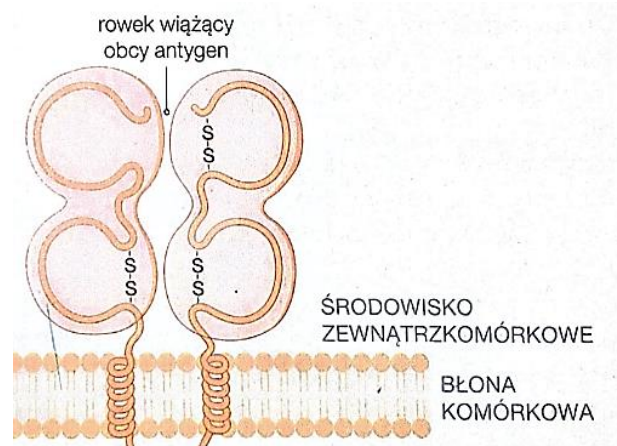
- wiązanie się receptora limfocytu B do antygeny jest pierwszym etapem aktywacji limfocytu B, prowadzącym do wytworzenia komórek, które uwalniają rozpuszczalną formę receptora. To wydzielane przez nie białko jest zwane **przeciwciałem**, inaczej **immunoglobuliną (Ig)**. Mają one ten sam kształt co receptor, ale nie są związane z błoną komórkową limfocytów.
- wiązanie przeciwciał do antygenów może odbywać się na powierzchni patogenów, ale też wiązać się mogą do wolnych antygenów w płynach ciała, co będzie kontrastować z limfocytami T.

- **rozpoznawanie antygeny przez limfocyty T:**

- każdy receptor antygenowy limfocyty T jest zbudowany z **dwóch łańcuchów polipeptydowych** (łańcucha α oraz β), połączonych mostkiem disiarczkowym.
- u podstawy receptora antygenowego limfocyty T (często nazywanego receptorem limfocyty T) znajduje się **rejon transbłonowy**, zakotwiczący cząsteczkę w błonie komórkowej.
- na zewnętrznym końcu cząsteczki **rejony zmienne** (V) łańcuchów α oraz β tworzą razem **pojedyncze** miejsce wiązania antygeny. Pozostała część cząsteczki to **rejon stały** (C).

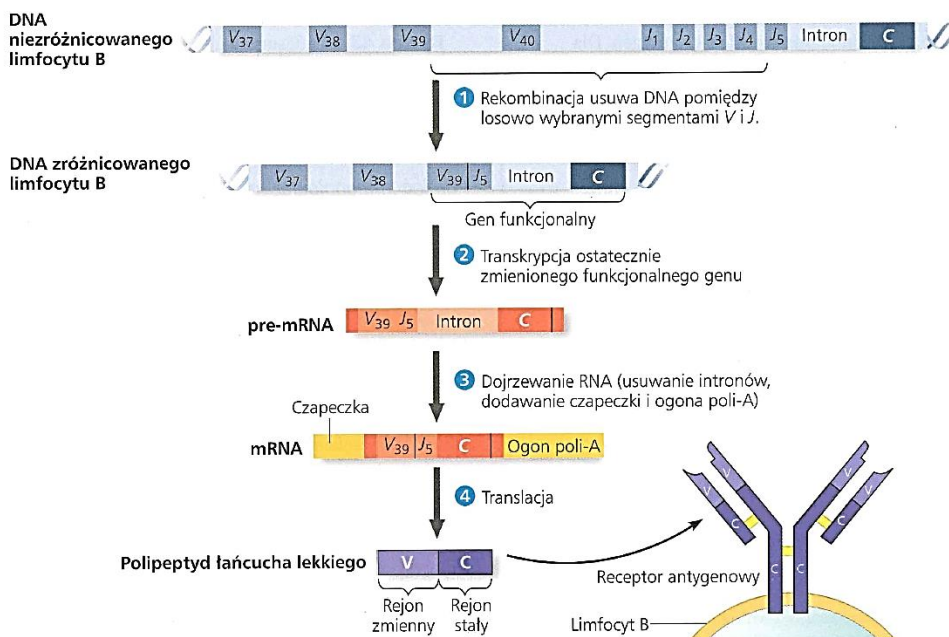


- podczas gdy receptory antygenowe limfocytów B wiążą się do epitopów nienaruszonych antygenów, na patogenach uwolnionych lub krążących w płynach ciała, receptory limfocytów T wiążą się jedynie do antygenów, które są **wystawiane**, czyli **prezentowane** na powierzchni komórek gospodarza. Białko gospodarza, które prezentuje fragment antygeny na powierzchni komórki, nazywane jest **cząsteczką głównego układu zgodności tkankowej (MHC)**. Ludzkie MHC nazywane są ludzkimi antygenami leukocytarnymi (HLA, ang. *human leukocyte antigens*). Są kodowane przez chromosom 6. organizmu.
- rozpoznanie białek antygeny przez limfocyty T rozpoczyna się, kiedy patogen lub jego część zakaża komórkę gospodarza lub zostaje przez nią wchłonięty. We wnętrzu komórki gospodarza enzymy rozkładają antygeny na mniejsze peptydy. Każdy peptyd, nazywany **fragmentem antygenowym**, wiąże się następnie do cząsteczki MHC w komórce.
- przesunięcie cząsteczki MHC na powierzchnię komórki po związaniu fragmentu antygenowego prowadzi do **prezentacji antygeny**, wystawienia fragmentu antygeny w odsłoniętym rowku białka MHC.
- jeżeli komórka prezentująca antygen spotka limfocyt T z właściwą swoistością, receptor antygenowy na powierzchni limfocyty T może **wiązać się** zarówno z fragmentem antygenowym, jak i cząsteczką MHC. To oddziaływanie cząsteczki MHC, fragmenty antygenowego i receptora jest **niezbędne**, aby limfocyt T uczesniczył w odpowiedzi swoistej immunologicznej.



Rysunek 2. białko MHC.

- istnieją cztery główne cechy odporności adaptacyjnej:
 - po pierwsze, **ogromna różnorodność limfocytów** i receptorów pozwala układowi odpornościowemu wykrywać niespotkane wcześniej patogeny.
 - po drugie, odporność adaptacyjna z reguły wykazuje **autotolerancję**, czyli brak reakcji na własne cząsteczki i komórki zwierzęcia;
 - po trzecie, **prolifercja** podział komórek zapoczątkowana przez aktywację znacznie częściej zwiększa liczbę limfocytów B i T swoistych dla antygeny.
 - po czwarte, zdolność nazywana **pamięcią immunologiczną**⁴ powoduje szybszą i silniejszą odpowiedź na antygen, z którym organizm już się zetknął.
- mechanizm powstawania **różnorodności** limfocytów B i T:
 - każda osoba wytwarza ponad 1 milion różnych receptorów antygenowych limfocyty B oraz 10 milionów różnych receptorów limfocyty T. Obecnie wiadomo, że w ludzkim genomie występuje zaledwie około 20 tysięcy genów kodujących białka, zatem nasuwa się pytanie – jak generowana jest tak duża różnorodność receptorów antygenowych?
 - łącząc elementy zmienne, układ odpornościowy składa wiele różnych receptorów ze znacznie mniejszych zbiorów ich części. Rozważmy gen immunoglobuliny (Ig), który koduje łańcuch lekki receptorów antygenowych limfocyty B (inne receptory ulegają bardzo podobnym transformacją).
 - zdolność do generowania zmienności jest wbudowana w strukturę genu immunoglobuliny. Łańcuch lekki receptora jest kodowany przez trzy segmenty genów: **segment zmienny (V)**, **segment łączący (J)** i **segment stały (C)**. Segmenty **V** i **J** razem kodują rejon zmienny łańcucha receptora, podczas gdy segment **C** koduje region stały. Gen łańcucha lekkiego zawiera **pojedynczy segment C**, **40 różnych segmentów V** i **5 różnych segmentów J**. Ponieważ funkcjonalny gen jest złożony tylko z jednej kopii każdego z segmentów całość może zostać rozłożona na 200 ($40V \times 5J \times 1C$) różnych kombinacji. **Liczba różnych kombinacji łańcucha ciężkiego jest jeszcze większa, powodując jeszcze większą różnorodność.**



dla całej populacji limfocytów B w ludzkim ciele liczba kombinacji została oszacowana na około $3,5 \times 10^6$. Ponadto mutacje wprowadzone podczas rekombinacji VJ wprowadzają dodatkową zmienność, zwiększając jeszcze liczbę możliwych swoistych miejsc wiązania antygenów.

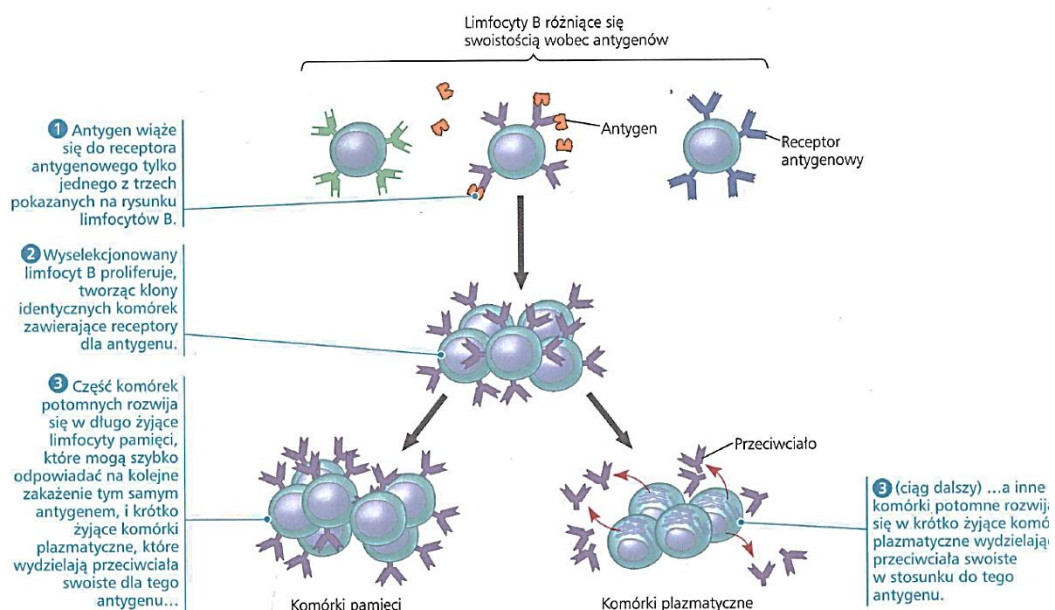
⁴ omówiona szczegółowo nieco później.

- mechanizm **autotolerancji** wobec ciała:

- ponieważ receptory antygenowe są dowolnie zmieniane, część niedojrzałych limfocytów tworzy receptore swoiste w stosunku do epitopów na **własnych cząsteczkach**; jeżeli te reaktywne wobec własnych komórek limfocyty nie zostaną wyeliminowane lub inaktywowane, układ odpornościowy **nie może rozróżnić** cząsteczek własnych od obcych i mógłby atakować białka, komórki i tkanki ciała.
- aby temu zapobiec, podczas dojrzewania limfocytów w szpiku kostnym lub grasicy ich receptory antygenowe są **testowane na autoreaktywność**.
- część limfocytów T i B z receptorami swoistymi dla własnych cząsteczek jest niszczona w procesie **apoptozy** (programowanej śmierci komórki). Pozostałe autoreaktywne limfocyty są zwykle niefunkcjonalne, pozostają tylko te, które reagują na obce cząsteczki.

- **prolifерacja** limfocytów B i T:

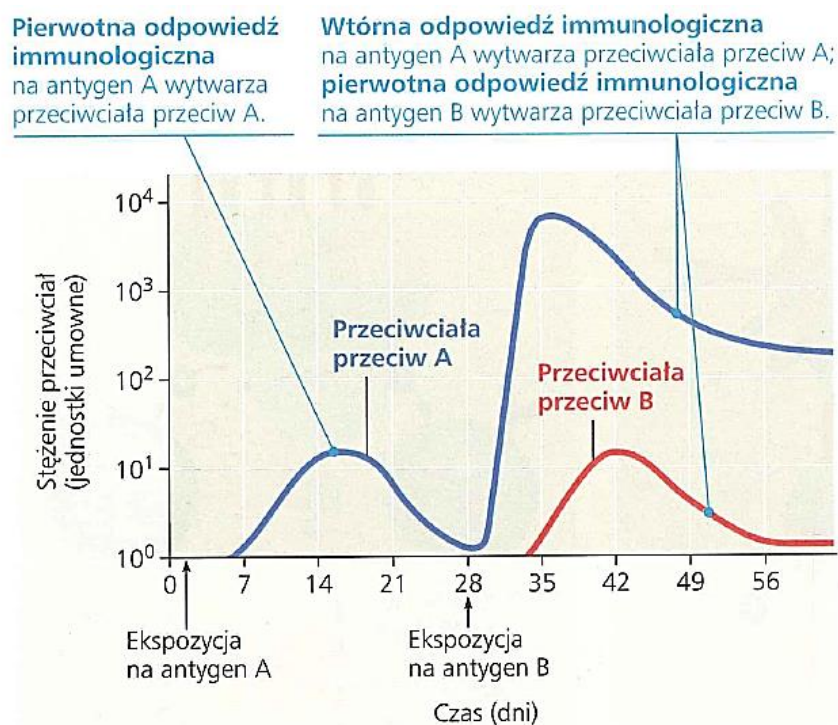
- pomimo niezwykle **dużej puli** receptorów antygenowych tylko mały ich ułamek jest swoisty dla danego epitopu. Jak zatem rozwija się efektywna odporność adaptacyjna (swoista)?
- na początku antygen **jest prezentowany** przepływającym dojrzałym limfocytom w węzłach chłonnych do momentu znalezienia właściwego dopasowania. Skuteczne dopasowanie pomiędzy receptorem antygenowym i epitopem zapoczątkowuje zdarzenia prowadzące do aktywacji limfocyty, które ten właśnie receptor posiada.
- raz zaaktywowany limfocyt B lub T ulega **wielokrotnym podziałom komórkowym** (intensywnie proliferuje) – dla każdej z aktywowanej komórki rezultatem tej proliferacji jest klon, populacja komórek, które są identyczne z komórką oryginalną.
- niektóre z tych klonów stają się **komórkami efektorowymi**, żyjącymi krótko komórkami, które działają natychmiast przeciw antygenom i wszelkim patogenom wytwarzającym te antygeny.
- formy efektorowe limfocytów B to **komórki plazmatyczne**, które są odpowiedzialne za wydzielanie przeciwciał; a formy efektorowe limfocytów T to **limfocyty pomocnicze T** (T_h) oraz **limfocyty cytotoksyczne T** (T_c).⁵ Pozostałe komórki w klonie stają się **limfocytami pamięci** – długo żyjącymi komórkami, które dają początek komórkom efektorowym w momencie, w którym dany kręgowiec po raz kolejny napotka dany antygen.



⁵ ich rola zostanie szczegółowo przedstawiona później.

- **pamięć immunologiczna:**

- pamięć immunologiczna jest odpowiedzialna za długotrwałą ochronę przed wieloma chorobami wywołaną wcześniejszym zakażeniem
- wcześniejsza ekspozycja na antygen zwiększa szybkość, siłę i długość trwania odpowiedzi immunologicznej. Wytwarzanie komórek efektorowych z klony limfocytów podczas pierwszej ekspozycji na antygen jest podstawą **pierwotnej odpowiedzi immunologicznej**.
- **odporność pierwotna** osiąga swoje maksimum około 10–17 dni po początkowej ekspozycji. Podczas tego okresu wyselekcjonowane limfocyty B i T przekształcają się w swoje formy efektorowe. Jeżeli osoba po pewnym czasie jest wystawiona ponownie na ten sam antygen, odpowiedź jest szybsza (następuje z reguły po 2–7 dni po ekspozycji), dłuższa i silniejsza – jest to **wtórna odpowiedź immunologiczna**.
- wtórna odpowiedź immunologiczna może się zachować przez dziesięciolecia (**komórki pamięci są długowieczne**). Obniżenie odpowiedzi immunologicznej po chorobie jest spowodowane **krótkowiecznością komórek efektorowych**.
- chociaż procesy rozpoznawania antygeny, selekcji klonalnej i pamięci immunologicznej są podobne dla limfocytów B i T, te dwie klasy limfocytów zwalczają chorobę w **inny sposób** i różnymi szlakami, co zostanie omówione w kolejnym punkcie.



Rysunek 3. Swoistość pamięci immunologicznej. Długo żyjące limfocyty pamięci wytworzone przy pierwotnej odpowiedzi na antygen A prowadzą do nasilonej odpowiedzi wtórnej podczas powtórnego podania tego samego antygeny, ale nie wpływają na odpowiedź pierwotną antygeny B.

- ochrona jaką gwarantują limfocyty B i T może zostać podzielona na **humoralną** i **komórkową** odpowiedź immunologiczną.



humoralna odpowiedź immunologiczna

zachodzi we krwi i limfie, które kiedyś nazywano humorami ciała. Biorą w niej udział przeciwciała, które pomagają neutralizować lub eliminować toksyny i patogeny we krwi i limfie.



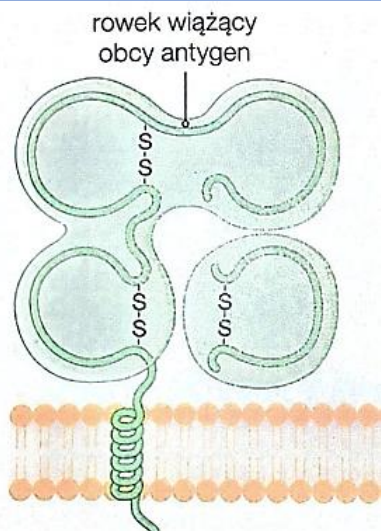
komórkowa odpowiedź immunologiczna

przebiega z udziałem limfocytów T, które niszczą zakażone lub nowotworowe komórki gospodarza.

- limfocyty pomocnicze T** (odpowiedź na niemal wszystkie antygeny):
 - ten typ limfocytów wywołuje oba typy odpowiedzi immunologicznej (humoralną i komórkową); same jednak nie odpowiadają za tę odpowiedź – zamiast tego, sygnały z nich pochodzące, aktywują produkcję przeciwciał przez inne komórki (komórki plazmatyczne), które neutralizują patogeny i aktywują limfocyty T cytotoksyczne, które będą zabijały zakażone komórki.
 - aby wywołać swoistą odpowiedź immunologiczną musi pojawić się obca cząsteczka, aby mogła się związać swoiście z receptorem antygenowym limfocytu T; ponadto, antygen ten musi zostać zaprezentowany na powierzchni **komórek prezentujących antygen**: mogą być to komórki dendrytyczne, makrofagi lub limfocyty B.
 - kiedy komórki gospodarza zostaną zakażone, one także prezentują antygeny na swojej powierzchni. Co zatem odróżnia te komórki, które prezentują antygen? – odpowiedź kryje się w obecności dwóch klas cząsteczek MHC.

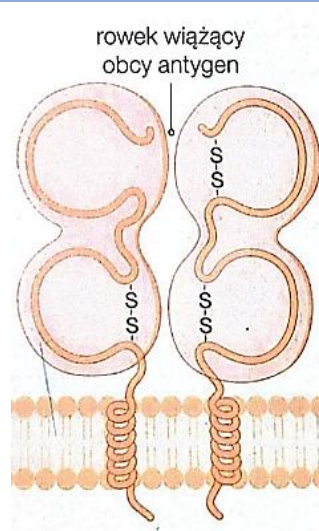
MHC klasy I

MHC klasy I występują na większości komórek organizmów. Wiążą jedynie antygeny wewnętrzne, czyli antygeny pochodzące z wnętrza komórek. Należą do nich m.in. białka wirusowe i nowotworowe. Ten rodzaj bierze udział w odpowiedzi komórkowej.

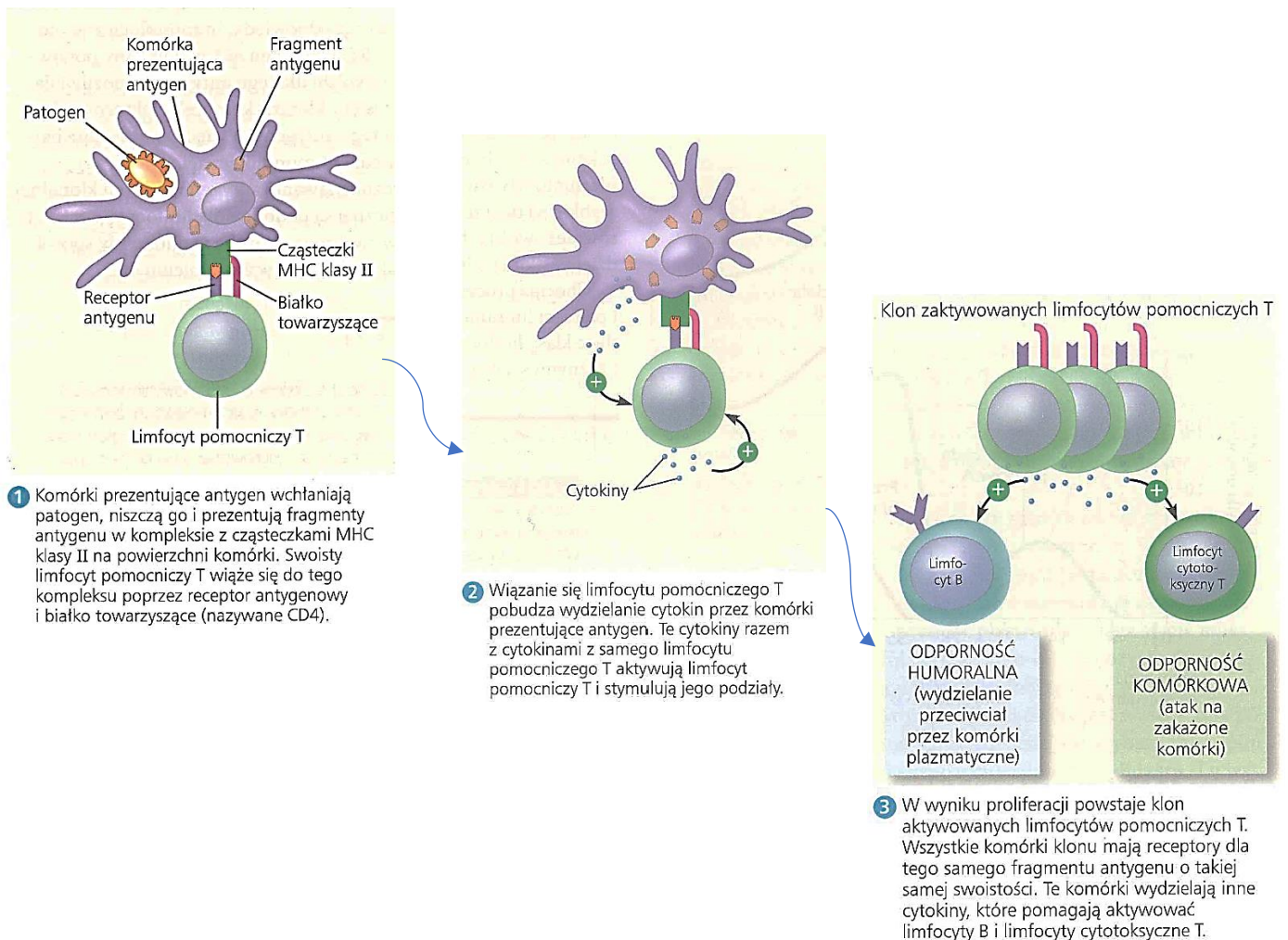


MHC klasy II

MHC klasy II to swoiste znaczniki, dzięki którym rozpoznawana jest komórka prezentująca antygen. Wiążą one antygeny zewnętrzne; należą do nich m.in. białka pasożytniczych bakterii i protistów. Ten rodzaj bierze udział w odpowiedzi humoralnej.

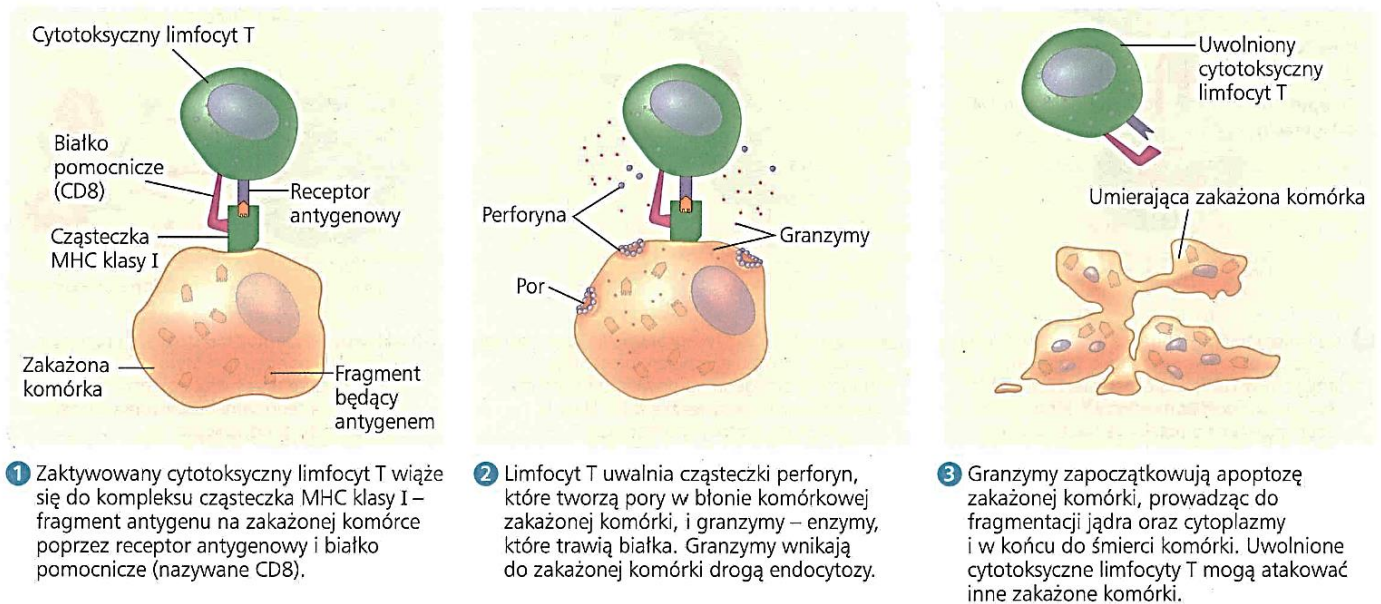


- o większość komórek organizmu posiada tylko cząsteczki **klasy I**, ale komórki prezentujące antygen posiadają **oba rodzaje cząsteczek MHC** (klasy I oraz II). Te drugie są odpowiedzialne za prezentację antygenów limfocytom T.
- o limfocyt pomocniczy T (T_h) oraz komórka prezentująca antygen, wystawiająca jego swoisty epitop, oddziałują w złożony sposób; receptory antygenowe na powierzchni limfocytu pomocniczego T **wiążą się** do fragmentu antygeny i do cząsteczki MHC klasy II wystawiającej ten fragment na komórce prezentującej antygen.
- o w tym samym czasie białko pomocnicze (**CD4**) na powierzchni limfocytu T wiąże się z cząsteczką MHC klasy II, pomagając w połączeniu komórek. Kiedy te dwie komórki współdziałają, wymieniają sygnały w formie **cytokin**. Na przykład cytokiny wydzielane z komórek dendrytycznych działają w połączeniu z antygenem, aby stymulować limfocyt T pomocniczy do produkcji **własnego zestawu cytokin**. W dodatku wydłużony kontakt między powierzchniami komórek umożliwia dalszą wymianę informacji.
- o komórki prezentujące antygen oddziałują z limfocytami pomocniczymi T na kilka sposobów. Prezentacja antygeny przez komórkę dendrytyczną lub makrofaga aktywuje limfocyt pomocniczy T, który dzieląc się, tworzy klon aktywowanych komórek. **Limfocyty B** prezentują natomiast antygen **już zaaktywowanym** limfocytom pomocniczym T, które z kolei samoczynnie aktywują limfocyty B. Zaaktywowane limfocyty T pomocnicze pomagają stymulować cytotoksyczne limfocyty T, co zaraz zostanie omówione.



- **limfocyty cytotoksyczne T** (odpowiedź na zakażone komórki):

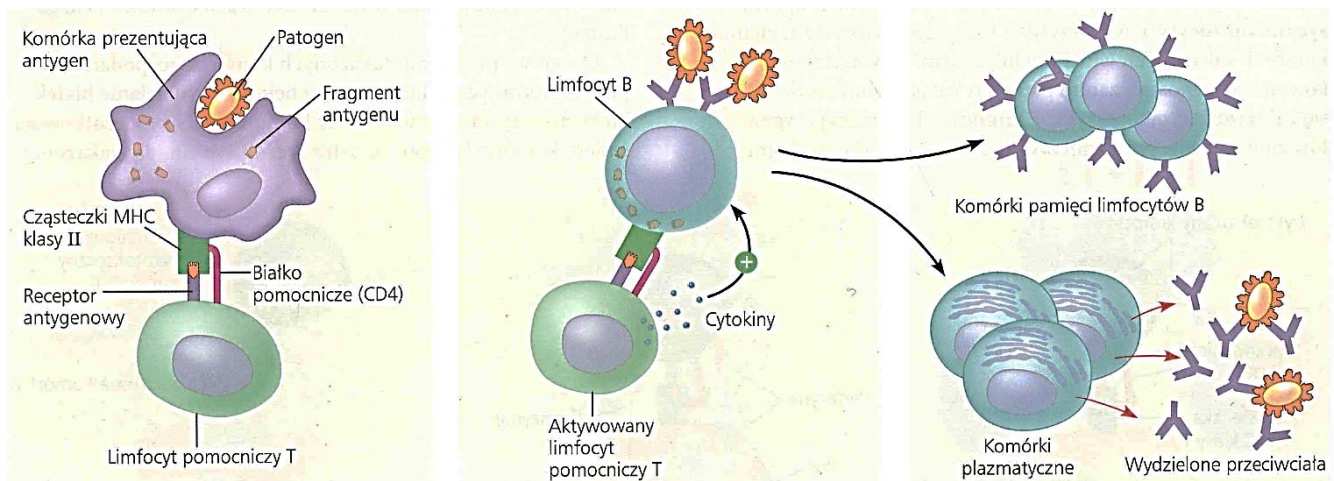
- w przypadku braku odpowiedzi immunologicznej patogeny mogą namnażać się w komórkach i zabijać je. W odpowiedzi komórkowej **cytotoksyczne limfocyty T** (T_C) wykorzystują toksyczne białka do zabijania komórek zakażonych wirusami lub innymi wewnątrzkomórkowymi patogenami, zanim patogeny osiągną dojrzałość.
- aby się zaaktywować, limfocyty cytotoksyczne T wymagają sygnałów z limfocytów pomocniczych T i interakcji z komórkami prezentującymi antygen. Fragmenty obcych białek wytworzone w zakażonych komórkach gospodarza są poddane ekspozycji na cząsteczkach **MHC klasy I** na powierzchni komórki, gdzie mogą być rozpoznane przez limfocyty cytotoksyczne T.
- podobnie jak w przypadku limfocytów pomocniczych T, cytotoksyczne limfocyty T posiadają **białko towarzyszące**, które wiąże się do cząsteczki **MHC**. To białko towarzyszące, nazywane **CD8**, pomaga utrzymać kontakt pomiędzy komórkami w trakcie aktywacji cytotoksycznego limfocytu T.
- docelowe niszczenie zakażonych komórek gospodarza przez limfocyty T_C obejmuje wydzielenie białek, które niszczą integralność błony komórkowej (**perforyna**) i zapoczątkowania śmierci komórki przez niszczenie białek (**granzymy**). Śmierć zakażonej komórki nie tylko pozbawia patogen miejsca do namnażania, ale także odsłania zawartość komórki krążącym przeciwciałom, które znaczą uwolnione antygeny do zniszczenia.



- **limfocyty B i przeciwciała**: odpowiedź na patogeny zewnątrzkomórkowe:

- wydzielenie przez limfocyty B przeciwciał jest **cechą humoralnej odpowiedzi immunologicznej**. Rozpoczyna się ona aktywacją limfocytów B.
- aktywacja limfocytów B obejmuje zarówno limfocyty pomocnicze T, jak i białka na powierzchni patogenu – stymulowane zarówno przez antygeny, jak i przez cytokiny, limfocyty B dzielą się i różnicują w **limfocyty pamięci B** oraz **komórki plazmatyczne**, które wytwarzają przeciwciała.
- szlak przetwarzania antygeny i prezentowania go na limfocytach B różni się od szlaku dla innych komórek prezentujących antygen. **Makrofagi i komórki dendrytyczne** mogą prezentować fragmenty pochodzące z dużej grupy antygenów białkowych, podczas gdy **limfocyty B** prezentują tylko te antygeny, które swoiście wiążą.

- Kiedy antygen na początku zwiąże się z receptorem na powierzchni limfocytu B, komórka wchłania kilka obcych cząsteczek przez endocytozę receptorową; następnie **białko MHC klasy II** limfocytu B prezentuje fragment antygeny limfocytom pomocniczym T – ten moment jest zazwyczaj najważniejszy dla aktywacji limfocytu B.
- aktywacja limfocytu B prowadzi do silnej humoralnej odpowiedzi immunologicznej: pojedynczy zaaktywowany limfocyt B prowadzi do powstania tysięcy identycznych **komórek plazmatycznych**, które przestają wytwarzać receptor antygeny, związany z błoną komórkową i rozpoczynają produkcję i uwalnianie przeciwciał (każda komórka plazmatyczna uwalnia około 2 tysięcy przeciwciał w każdej sekundzie swojego życia, które trwa od 4 do 5 dni co daje około bilion cząsteczek przeciwciał).
- większość antygenów rozpoznanych przez limfocyty B zawiera **wiele epitopów**, zatem skpozycja na pojedynczy antygen normalnie aktywuje różne limfocyty B, które prowadzą do powstania różnych komórek plazmatycznych, wytwarzających przeciwciała skierowane przeciw różnym epitopom na pojedynczym antygenie.



1 Kiedy komórki prezentujące antygen wchłoną i zniszczą patogen, prezentują fragment antygeny w kompleksie z cząsteczkami MHC klasy II. Limfocyt pomocniczy T, który rozpoznaje ten kompleks, jest aktywowany za pomocą cytokin wydzielanych przez komórkę prezentującą antygen.

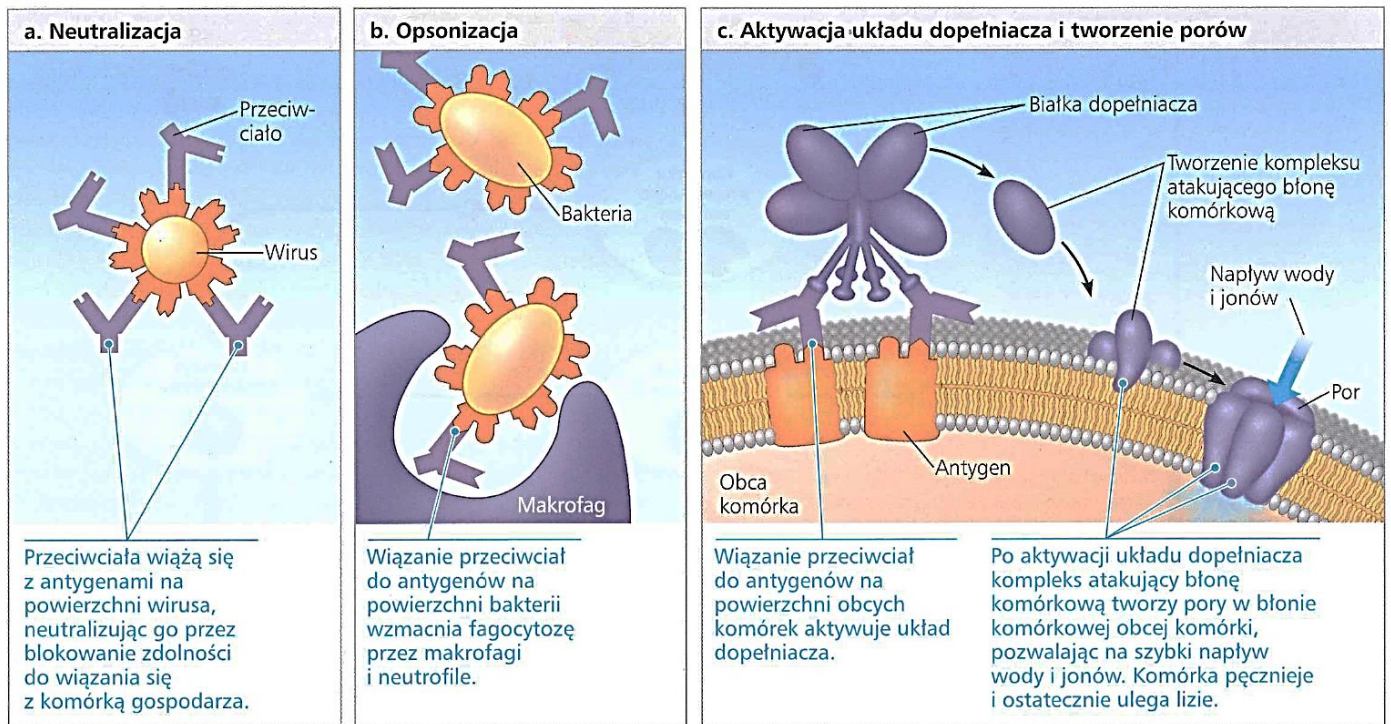
2 Kiedy limfocyt B z receptorami dla tego samego epitopu absorbuje antygen, prezentuje fragment antygeny na powierzchni komórki w kompleksie z cząsteczką MHC klasy II. Aktywowany limfocyt pomocniczy T posiadający receptory swoiste dla prezentowanego antygeny wiąże się do limfocytu B i aktywuje go.

3 Aktywowany limfocyt B dzieli się i różnicuje w komórki pamięci limfocytów B i komórki plazmatyczne uwalniające przeciwciała swoiste dla tego samego antygeny, który zapoczątkował odpowiedź.

- przeciwciała w rzeczywistości nie zabijają patogenów, ale wiążąc się do antygenów kolidują z aktywnością patogenu lub znaczą go w różny sposób do inaktywacji lub zniszczenia.

działanie przeciwciał

neutralizacja	opsonizacja	aktywacja ukł. dopełniacza
w nim przeciwciała wiążą się do białek na powierzchni wirusa. Związane przeciwciała zapobiegają zakażeniu komórek gospodarza, a więc neutralizują wirusa.	w nim przeciwciała wiążą się do antygenów na bakteriach i prezentują łatwo rozpoznawalną strukturę dla makrogałów i neutrofilów – promują więc fagocytozę. Prowadzi to również do zintensyfikowanej prezentacji antygeny przez makrofagi (dodatknie sprzężenie zwrotne)	Zwiążanie się białka dopełniacza z kompleksem antygen-przeciwciała prowadzi do wytworzenia kompleksu, który tworzy pory w błonie komórki, co prowadzi do jej pęcznienia i lizy.



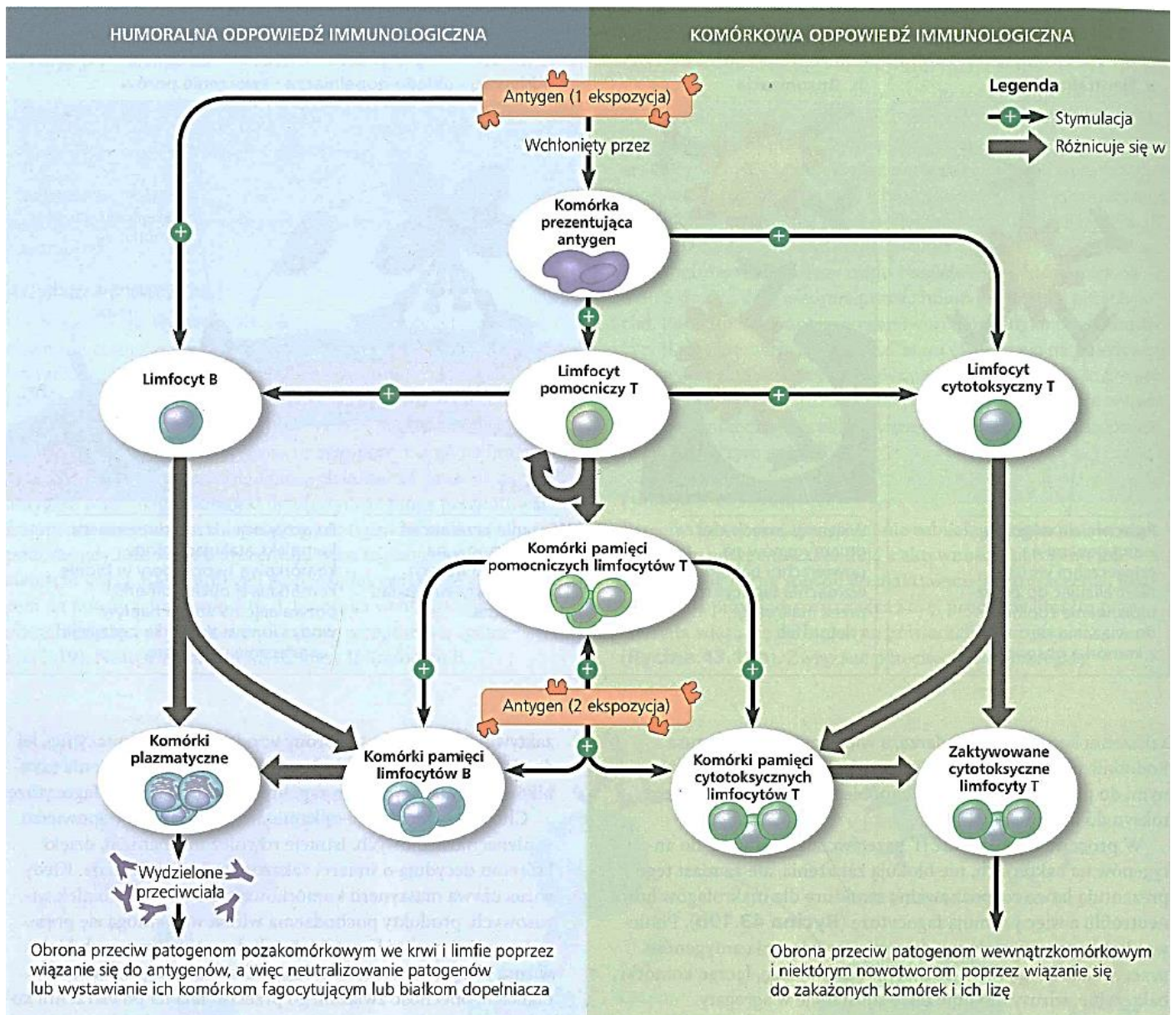
- o limfocyty B mogą syntetyzować pięć typów (inaczej klas) immunoglobulin – IgA, IgD, IgE, IgG i IgM. Dla danego limfocytu B każda klasa ma identyczną swoistość wiązania antygeny, **ale inny łańcuch ciężki regionu C**. Receptor antygenowy limfocytu B, znany jako IgD, jest związany z błoną komórkową. Pozostałe cztery klasy to głównie rozpuszczalne przeciwciała:

klasa przeciwciał

opis

klasa przeciwciał	opis
IgG	występują w osoczu i tkankach, jako jedyne przenikają przez łożysko i chronią płód; są głównymi przeciwciałami biorącymi udział w odpowiedzi immunologicznej.
IgA	występują głównie w wydzielinach błon śluzowych (m.in. przewodu pokarmowego czy dróg oddechowych) – tam też zapewniają obronę.
IgM	występują na powierzchni limfocytów B (receptory BCR) i w osoczu – są wydzielane we wczesnych fazach odpowiedzi aż do powstania dużej ilości IgG.
IgD	występują na powierzchni limfocytów B i biorą udział w ich różnicowaniu się i specjalizacji do odpowiedzi na konkretne rodzaje antygenów.
IgE	występują w tkankach, produkują uwalnianie histaminy z komórek tłuszcznych. Uczestniczą w zwalczaniu pasożytów oraz w reakcjach alergicznych.

- o podsumowanie odpowiedzi swoistej immunologicznej:



CYTOKINY I BIAŁKA OSTREJ FAZY

- cytokiny (są to białka i peptydy) pełnią istotną rolę w odporności, a szczególnie w:
 - o odpowiedzi **zapalnej** (są wydzielane przez makrofagi i neutrofile) oraz odpowiedzi **humoralnej** (są wydzielane przez limfocyty B w połączeniu z limfocytami Th)
 - o wyróżniamy kilka ich rodzajów:

interleukiny

interleukiny są cytokinami, które umożliwiają komunikację leukocytów ze sobą i pozwalają na wpływ jednych populacji leukocytów na inne i *vice versa*.

interferony

zakażone wirusem komórki uwalniają je, a te indukują sąsiadujące, niezakażone komórki do wytwarzania substancji hamujących replikację wirusa, aby ograniczyć jego rozsiewanie.

chemokiny

Powodują dojrzewanie leukocytów, przemieszczanie się ich do miejsca zakażenia; aktywują także różne komórki (takie jak neutrofile, eozynofile, mastocyty, monocyty i limfocyty T)

Cząsteczki TNF

Czynniki martwicy nowotworów, indukują apoptozę komórek; informują także komórki odpornościowe o mutacjach.

- białka ostrej fazy są wytwarzane w wątrobie podczas stanu zapalnego, ułatwiają fagocytozę przez makrofagi. Oznaczenie ich ilości (np. białka CRP) jest kryterium diagnostycznym infekcji bakteryjnej i wirusowej – w reakcjach bakteryjnych stężenie CRP jest podwyższone nawet kilkasetkrotnie powyżej 8 mg/dm^3 , w wirusowych jedynie nieznacznie.

ODPORNOŚĆ CZYNNA I BIERNA

- wcześniejsze rozważania dotyczyły jedynie odporności czynnej (pojawia się, gdy patogen zakaża organizm i zapoczątkowuje pierwotną i wtórną odpowiedź immunologiczną).
- odporność bierna występuje np. u płodu dziecka, które nie wytwarza samo przeciwciał, a ma je dostarczone przez łożysko (IgG) lub z mlekiem matki (np. IgA). Trwa ona tak długo aż przekazane przeciwciała będą działać (od kilku tygodni do kilku miesięcy).
- oba rodzaje odporności mogą być również wywoływane sztucznie. **Odporność czynna sztuczna** polega na immunizacji **szczepieniami**, podczas których wprowadza się zabite lub osłabione patogeny, geny kodujące białka bakteryjne lub toksyny bakteryjne – te czynniki indukują pierwotną odpowiedź immunologiczną i tworzą pamięć odpornościową, dzięki czemu spotkanie z patogenem zapoczątkuje szybką i silną wtórną odpowiedź. **Odporność bierna sztuczna** polega na wprowadzeniu gotowych przeciwciał do organizmu tak, aby zneutralizować patogeny (np. toksyny z jadu węża)

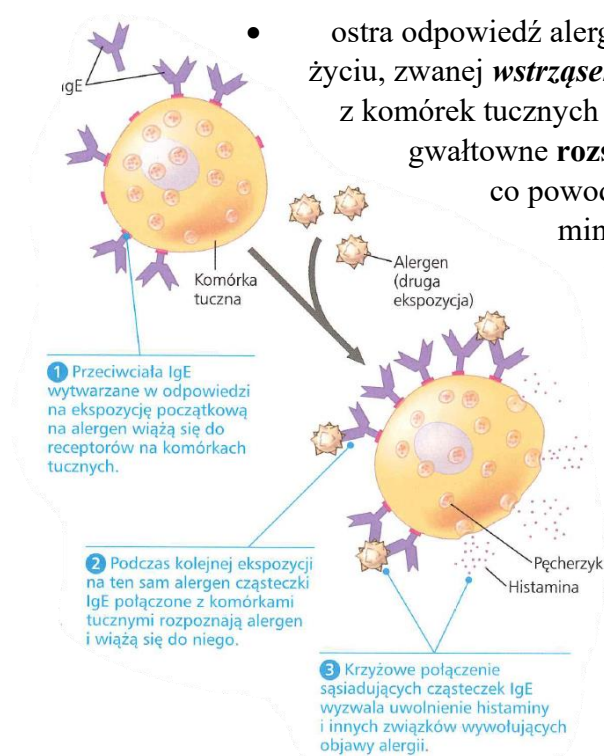
ODRZUT IMMUNOLOGICZNY

- podobnie jak patogeny, komórki pochodzące od innej osoby mogą być rozpoznawane jako obce i atakowane przez układ odpornościowy. Na przykład przeszczep skóry od jednego osoby do genetycznie nieidentycznej osoby będzie wyglądał zdrowo przez tydzień lub dłużej, później jednak zostanie zniszczony (odrzucony). – *w dalszym ciągu nie wyjaśniono fenomenu jak organizm kobiety w ciąży nie odrzuca płodu jako obcej tkanki.*
- aby układ odpornościowy biorcy nie rozpoznał przetaczanej krwi jako obcej, lekarze muszą wziąć pod uwagę właściwości biorcy i dawcy znane jako układ grupowy **krwi AB0** – przypomnienie: grupa 0 jest uniwersalnym dawcą, grupa AB jest uniwersalnym biorcą krwi. Dodatkowo zgadzać muszą się grupy Rh biorcy i dawcy.
- każdy z nas wytwarza białka MHC z więcej niż **dwunastu różnych genów**; co więcej ponad 100 różnych alleli tych genów występuje wśród ludzi (w przeszczepach formy cząsteczek MHC mogą działać jak antygeny), stymulując immunologiczną odpowiedź prowadzącą do odrzucenia. Niestety różnorodność cząsteczek MHC **niemal gwarantuje**, że nie ma dwóch osób, poza bliźniakami jednojajowymi, które miałyby dokładnie taki sam zestaw. → często przy przeszczepach podaje się **leki immunosupresyjne**, aby zmniejszyć poziom odpowiedzi odpornościowej danego człowieka, co zwiększa szanse na udany przeszczep.

Przeszczep autogeniczny (autogeny)	Przeszczep izogeniczny (syngeniczny)	Przeszczep allogeniczny (homogeniczny)	Przeszczep ksenogeniczny (heterogeniczny)
przeszczepiane komórki, tkanki lub narządy pochodzą z organizmu biorcy. Przeszczep jest akceptowany przez układ odpornościowy biorcy, zatem niezwykle rzadko dochodzi do jego odrzucenia. Przykłady przeszczepów: komórki macierzyste, tkanka tłuszczowa, włosy, skóra.	przeszczepiane komórki, tkanki lub narządy pochodzą od dawcy o identycznym genotypie (np. transplantacja pomiędzy bliźniętami jednojajowymi). Przeszczep jest bardzo dobrze akceptowany przez układ odpornościowy biorcy, zatem rzadko dochodzi do jego odrzucenia.	przeszczepiane komórki, tkanki lub narządy pochodzą od dawcy o podobnym genotypie (np. transplantacja pomiędzy dwiema spokrewnionymi lub niespokrewnionymi osobami). Przeszczep jest dość dobrze akceptowany przez układ odpornościowy biorcy (pod warunkiem przyjmowania odpowiednich leków), zatem niezbyt często dochodzi do jego odrzucenia.	przeszczepiane komórki, tkanki lub narządy pochodzą od dawcy o różnym genotypie (np. transplantacja między osobnikami należącymi do różnych gatunków). Przeszczep zazwyczaj nie jest akceptowany przez układ odpornościowy biorcy, zatem prawie zawsze dochodzi do jego odrzucenia.

ALERGIE

- alergia to hiperczuła (przesadzona) odpowiedź na określone antygeny nazywane **alergenami**. Najpowszechniejsze alergie obejmują przeciwciała klasy **IgE**. – przykładowo: katar sienny występuje, kiedy komórki plazmatyczne wydzielają przeciwciała IgE swoiste dla antygenów na powierzchni ziaren pyłku.
- niektóre przeciwciała IgE wiążą się ze swoimi podstawami do **komórek tucznych** w tkance łącznej. Ziarna pyłku, które wnikają do organizmu przyłączają się do miejsc wiązania antygeny tych przeciwciał – takie połączenie wiąże sąsiadujące cząsteczki **IgE**, stymulując komórki tuczne do uwalniania histaminy i innych substancji zapalnych, działając na wiele typów komórek, substancje te wywołują typowe objawy alergii: **kichanie, katar, łzawienie**, skurcze mięśni gładkich płuc.



- ostra odpowiedź alergiczna prowadzi czasem do reakcji zagrażającej życiu, zwanej **wstrząsem anafilaktycznym**. Substancje zapalne uwalniane z komórek tucznych wywołują wówczas silne skurczenie się oskrzeli i gwałtowne **rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych**, co powoduje **nagły spadek ciśnienia krwi**. W ciągu kilku minut może nastąpić śmierć ze względu na brak możliwości oddychania i brak przepływu krwi.

USYSTEMATYZOWANIE: ODPOWIEDŹ KOMÓRKOWA (SWOISTA)

- skierowana jest przeciw **antygenom pochodzącym z wnętrza komórki** (zakażonej wirusem lub nowotworowej) – te antygeny są prezentowane na **MHC klasy I**.
- w odpowiedzi komórkowej biorą udział **komórki prezentujące antygen** na cząsteczce MHC klasy I (np. komórki zakażone wirusem) oraz **limfocyty T_C**.
- po wnikięciu obcego antygeny do organizmu następuje prezentacja antygeny limfocytowi T, który migruje do **węzła chłonnego**, gdzie ulega podziałom i różnicowaniu. Ten proces prowadzi do powstania dwóch rodzajów komórek – **komórek pamięci immunologicznej** oraz **komórek wykonawczych** (w przypadku limfocytów T są to limfocyty T_h pomocnicze i limfocyty T_c cytotoksyczne).
- **limfocyty T_h** wytwarzają cytokiny, które pobudzają inne limfocyty do działania. Do pobudzanych przez nie limfocytów należą limfocyty T cytotoksyczne.
- **limfocyty T_c** uczestniczą w reakcjach przeciwko własnym zmienionym komórkom – reakcje te są wywołane pojawieniem się obcych antygenów na zdrowych komórkach (tak samo limfocyty te są odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepów).
- gdy **limfocyt T_c** zetknie się z komórką mającą obcy antygen, do tej komórki są wprowadzane są **perforyny** – substancje indukujące apoptozę komórki mającej obcy antygen. Perforyny niszczą błonę komórkową komórki i umożliwiają wnikięcie **granzym**, czyli substancji powodujących zniszczenie DNA komórki.
- Martwe komórki są następnie pochłaniane przez **makrofagi**. Cytokiny wytwarzane i rozsyłane przez limfocyty T_h pobudzają także limfocyty B, co może pobudzać następnie **odpowiedź humoralną**.

USYSTEMATYZOWANIE: ODPOWIEDŹ HUMORALNA (SWOISTA)

- odpowiedź humoralna jest warunkowana przez **limfocyty B**, które przekształcając się w **plazmocyty** wytwarzają przeciwciała niszczące patogeny.
- biorą w niej udział limfocyty B, limfocyty T_H i komórki prezentujące antygen – makrofagi lub komórki dendrytyczne (a na nich MHC klasy II).
- kiedy antygen wniknie do organizmu, zostaje pochłonięty przez makrofaga. Antygen ten jest prezentowany przez niego na powierzchni białka MHC klasy II limfocytowi T_H.
- ta prezentacja limfocytowi prowadzi do "rekrutowania" innych limfocytów T_H, które swoiście wiążą dany antygen.
- jednocześnie antygen wiąże się z receptorem na powierzchni limfocytu B, komórka wchłania kilka obcych cząsteczek przez endocytozę receptorową; następnie **białko MHC klasy II** limfocytu B prezentuje fragment antygeny limfocytom pomocniczym T – ten moment jest zazwyczaj najważniejszy dla aktywacji limfocytu B.
- Duża ilość aktywowanych limfocytów T_H prowadzi do połączenia się i wytworzenia kompleksu limfocyt B-limfocyt T_H i wytwarzania przez limfocyt T_H cytokin, które stymulują namnażanie się limfocytów B i różnicowania się w komórki plazmatyczne.
- pojedynczy zaaktywowany limfocyt B prowadzi do powstania tysięcy identycznych **komórek plazmatycznych**, które przestają wytwarzać receptor antygeny, związany z błoną komórkową i

rozpoczynają produkcję i uwalnianie przeciwciał (każda komórka plazmatyczna uwalnia około 2 tysięcy przeciwciał w każdej sekundzie swojego życia, które trwa od 4 do 5 dni co daje około bilion cząsteczek przeciwciał).

- przeciwciała w rzeczywistości nie zabijają patogenów, ale wiążąc się do antygenów kolidują z aktywnością patogenu lub znaczą go w różny sposób do inaktywacji lub zniszczenia.

działanie przeciwciał

neutralizacja	opsonizacja	aktywacja ukl. dopełniacza
w nim przeciwciała wiążą się do białek na powierzchni wirusa. Związane przeciwciała zapobiegają zakażeniu komórek gospodarza, a więc neutralizują wirusa.	w nim przeciwciała wiążą się do antygenów na bakteriach i prezentują łatwo rozpoznawalną strukturę dla makrogałów i neutrofilii – promują więc fagocytozę. Prowadzi to również do zintensyfikowanej prezentacji antygenów przez makrofagi (dodatnie sprzężenie zwrotne)	Związanie się białka dopełniacza z kompleksem antygen-przeciwciała prowadzi do wytworzenia kompleksu, który tworzy pory w błonie komórki, co prowadzi do jej pęcznienia i lizy.

PRZYPOMNIENIE: FUNKCJE KOMÓREK ODPORNOŚCIOWYCH

komórka	opis
komórki dendrytyczne	jest to komórka o zdolnościach fagocytyzujących (należy do fagocytów); ma wiele wypustek, podobnie do wypustek komórek nerwowych; mają zdolność prezentowania antygenów; ich główną rolą jest wychwytywanie i przenoszenie antygenów do węzłów chłonnych oraz jego prezentacja limfocytom; komórki dendrytyczne występują tam, gdzie organizm komunikuje się ze środowiskiem zewnętrznym.
makrofagi	komórki o zdolnościach fagocytyzujących (różnicują się z dużych monocytów); fagocytyzują bakterie, wirusy, martwe komórki i ich pozostałości (ciałka apoptyczne); należą do komórek prezentujących antygen. Istnieją takie, które są osiadłe w tkankach, inne – wędrują po ciele.
eozynofile	często występują pod błonami śluzowymi, są ważne w obronie przed intruzami wielokomórkowymi, takie jak robaki pasożytnicze. Uwalniają niszczycielskie enzymy trawiące.
limfocyty T _C	odróżniają komórki obce od komórek organizmu dzięki zdolności rozpoznawania antygenów związanych z białkami MHC-I. Dzięki specyficznym receptorom rozpoznają komórki zainfekowane wirusami (które za pomocą białek MHC-I prezentują obcy antygen), a następnie za pośrednictwem specyficznych substancji cytotoksycznych stymulują je do samounicestwienia (apoptozy). Niszczą również własne komórki zmienione nowotworowo.
limfocyty T _H	wspomagają odpowiedź humoralną i komórkową (są też ich swoistym łącznikiem) poprzez bezpośredni kontakt z patogenem oraz wydzielanie cytokin. Rozpoznają antygeny związane z białkami MHC-II prezentowane przez makrofagi i ułatwiają aktywację limfocytów B, pomagając im przekształcić się w komórki plazmatyczne.

limfocyty T _s	inaczej limfocyty T _{REG} (regulatorowe) → kontrolują aktywność pozostałych limfocytów i innych komórek układu odpornościowego. Hamują reakcje immunologiczne, np. po wyeliminowaniu stanu zapalnego, zabezpieczając organizm przed autoagresją. Zwiększają tolerancję na zewnętrzne antygeny, np. chroniąc płód przed odrzuceniem przez układ odpornościowy matki. Biorą udział w reakcjach tolerancji na antygeny pokarmowe.
limfocyty B	W trakcie dojrzewania limfocyty różnicują się, w wyniku czego powstają miliardy ich odmian, z których każdy na swojej powierzchni ma specyficzny receptor. Dojrzałe limfocyty B migrują i osadzają się w obwodowych narządach limfatycznych (m.in. węzłach chłonnych). Jeśli limfocyt za pomocą receptora rozpozna obcy antygen, zaczyna się intensywnie dzielić. Powstaje klon wielu identycznych komórek, z których jedna część staje się komórkami pamięci immunologicznej, a druga część, zdecydowanie większa, przekształca się w komórki plazmatyczne (plazmocyty). Limfocyty B mają zdolność do fagocytozy i prezentowania antygenów na swojej powierzchni.
plazmocyty	wykształcają się z limfocytów B pod wpływem cytokin. Są to komórki produkujące olbrzymie ilości swoistych przeciwciał, przystosowanych do rozpoznawania i unieczynniania określonych antygenów.
komórki pamięci immunologicznej	komórki, które odpowiadają za pamięć immunologiczną organizmu. Powstają po udanej odpowiedzi immunologicznej przeciw określonemu antygenowi i krążą w układzie krwionośnym często przez wiele lat, zapewniając długotrwałą odporność na chorobę spowodowaną określonym antygenem (w tym także prawidłowe działanie szczepionek). W razie ponownego ataku przez dany antygen szybko się namnażają, gotowe do silnej reakcji obronnej. Występują najczęściej w płucach, jelitach lub wątrobie.
komórki NK	Naturalni zabójcy (<i>natural killers</i>) - uczestniczą we wczesnych fazach odpowiedzi nieswoistej. Są odmianą komórek cytotoksycznych, które mają zdolność do spontanicznego, niewymagającego aktywacji niszczenia komórek organizmu zmienionych nowotworowo lub zainfekowanych wirusami. W reakcji immunologicznej wyrzucają zawartość ziaren cytoplazmatycznych z substancją wywołującą śmierć komórki.
mastocyty (komórki tuczne, labrocyty)	Występują w tkance łącznej właściwej wielu różnych narządów, m.in. w błonie śluzowej przewodu pokarmowego, płucach oraz płynie jam ciała; podobnie jak bazofile biorą udział w reakcjach zapalnych oraz w reakcjach alergicznych – wydzielają m.in. histaminę.

NABYTY ZESPÓŁ NIEDOBORU ODPORNOŚCI

AIDS (zespół nabytego niedoboru odporności) to choroba wywoływana przez wirusa HIV (ludzki wirus niedoboru odporności), który atakuje i stopniowo niszczy układ immunologiczny człowieka.

Przyczyny i drogi zakażenia:

- **kontakty seksualne:** Niezabezpieczone prezerwatywą stosunki (hetero- i homoseksualne) z osobą zakażoną.
- **kontakt z krwią:** Używanie wspólnych igieł i strzykawek (np. wśród osób przyjmujących narkotyki dożylnie), transfuzje zakażonej krwi, zabiegi medyczne lub kosmetyczne z użyciem niesterylnych narzędzi.
- **transmisja wertykalna:** Z matki na dziecko podczas ciąży, porodu lub karmienia piersią.

Profilaktyka:

- **Stosowanie prezerwatyw:** Podczas każdego kontaktu seksualnego.
- **Unikanie wspólnego używania igieł:** I innych narzędzi mogących mieć kontakt z krwią.
- **Badania prenatalne:** Kobiety w ciąży powinny wykonywać testy na HIV, aby w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie zmniejszające ryzyko transmisji wirusa na dziecko.

HIV jest retrowirusem, który po wnikięciu do organizmu atakuje komórki układu odpornościowego, głównie limfocyty T pomocnicze (CD4+). Wirus integruje swój materiał genetyczny z DNA gospodarza, co prowadzi do produkcji nowych wirionów i stopniowego niszczenia zainfekowanych komórek.

Przebieg zakażenia można podzielić na kilka etapów:

1. **Ostra faza zakażenia:** Kilka tygodni po zakażeniu mogą wystąpić objawy grypopodobne, takie jak gorączka, ból gardła, powiększenie węzłów chłonnych.
2. **Faza bezobjawowa:** Może trwać nawet kilka lat; wirus nadal replikuje, ale nie powoduje wyraźnych objawów.
3. **Pogorszenie funkcji układu odpornościowego:** Spadek liczby limfocytów CD4+ prowadzi do osłabienia odporności.
4. **AIDS:** Końcowy etap zakażenia HIV, charakteryzujący się skrajnie niską liczbą limfocytów CD4+ i występowaniem chorób oportunistycznych oraz nowotworów.

Rola układu immunologicznego i jego upośledzenie:

Układ immunologiczny chroni organizm przed infekcjami i nowotworami. HIV atakuje kluczowe komórki tego systemu – limfocyty T_H pomocnicze (CD4+), które są niezbędne do koordynacji odpowiedzi immunologicznej. Stopniowe niszczenie tych komórek prowadzi do upośledzenia odpowiedzi immunologicznej, czyniąc organizm podatnym na infekcje i nowotwory, które u osób z prawidłową odpornością nie stanowią zagrożenia.

W miarę postępu zakażenia HIV liczba **limfocytów CD4+** spada, co osłabia zdolność organizmu do zwalczania patogenów. W efekcie dochodzi do rozwoju chorób oportunistycznych, takich jak zakażenia grzybicze, bakteryjne, wirusowe czy niektóre nowotwory, które są główną przyczyną zgonów wśród chorych na AIDS.

Wczesne wykrycie zakażenia HIV i wdrożenie terapii antyretrowirusowej (ART) pozwala na spowolnienie postępu choroby, utrzymanie funkcji układu odpornościowego i poprawę jakości życia pacjenta.

polecenia kontrolne

1. jakie są dwa warunki do spełnienia, aby limfocyty mogły aktywować **swoistą** odpowiedź komórkowa?
2. wykaż różnicę między prezentacją antygeny limfocytom T przez komórki dendrytyczne/makrofagi, a przez limfocyty B.
3. wyjaśnij, dlaczego limfocyty T_H są nazywane limfocytami CD4, a limfocyty T_C CD8 – określ rolę czynników CD.
4. podaj dwie korzyści, jakie osiąga organizm dzięki zniszczeniu zakażonej komórki przez perforynę i granzymy.
5. określ, czym różnią się receptory antygenowe limfocytów B (BCR) od receptorów antygenowych limfocytów T (TCR) - odwołaj się wyłącznie do ich budowy.
6. określ, czym różnią się receptory antygenowe limfocytów B (BCR) od receptorów antygenowych limfocytów T (TCR) - odwołaj się wyłącznie do ich funkcjonowania / rozpoznawania antygenów.
7. diapedeza jest to zdolność przechodzenia niektórych rodzajów krwinek białych z osocza do tkanek - które rodzaje leukocytów podlegają diapedezie?

odpowiedzi

1. aby wywołać swoistą odpowiedź immunologiczną musi pojawić się obca cząsteczka, aby mogła się związać swoiście z receptorem antygenowym limfocyty T; ponadto, antygen ten musi zostać zaprezentowany na powierzchni komórek prezentujących antygen: mogą być to komórki dendrytyczne, makrofagi lub limfocyty B.
2. prezentacja antygeny przez komórkę dendrytyczną lub makrofaga aktywuje limfocyt pomocniczy T, który dzieląc się, tworzy klon aktywowanych komórek. Limfocyty B prezentują natomiast antygen już zaaktywowanym limfocytom pomocniczym T, które z kolei samoczynnie aktywują limfocyty B.
3. limfocyty T pomocnicze (Th) są nazywane limfocytami CD4, ponieważ na ich powierzchni występuje białko CD4. Podobnie, limfocyty T cytotoksyczne (Tc) są określane jako limfocyty CD8 ze względu na obecność białka CD8 na ich powierzchni. Przykład funkcji: białko pomocnicze (CD4) na powierzchni limfocyty T wiąże się z cząsteczką MHC klasy II, pomagając w połączeniu komórki limfocyty z komórką prezentującą antygen, co usprawnia ich współpracę. Limfocyty T cytotoksyczne (Tc) mają białko CD8, które wiąże się z cząsteczkami MHC klasy I występującymi na wszystkich komórkach jądrowych organizmu. Umożliwia to rozpoznanie i eliminację komórek zakażonych wirusami lub zmienionych nowotworowo.
4. śmierć zakażonej komórki nie tylko pozbawia patogen miejsca do namnażania, ale także odsłania zawartość komórki krążących przeciwciał, które znaczą uwolnione antygeny do zniszczenia.
5. BCR (Receptor limfocyty B): Jest to zakotwiczone w błonie komórkowej przeciwciało, składające się z dwóch **łańcuchów ciężkich i dwóch lekkich**, tworzących strukturę o dwóch identycznych miejscach wiążących antygen. Po aktywacji limfocytów B, BCR mogą być uwalniane w formie rozpuszczalnych przeciwciał. TCR (Receptor limfocyty T): Składa się z **dwóch różnych łańcuchów polipeptydowych (najczęściej α i β)** połączonych mostkiem disiarczkowym, z jednym miejscem wiążącym antygen. TCR są zawsze związane z błoną komórkową i nie są uwalniane.

6. **BCR:** Mogą bezpośrednio rozpoznawać i wiązać wolne antygeny w ich natywnej formie, takie jak białka, polisacharydy czy lipidy. Dzięki temu limfocyty B mogą reagować na szerokie spektrum patogenów. **TCR:** Rozpoznają antygeny tylko w postaci peptydów prezentowanych na powierzchni komórek przez cząsteczki MHC (głównie MHC klasy I dla limfocytów T cytotoksycznych i MHC klasy II dla limfocytów T pomocniczych). Wymaga to wcześniejszego przetworzenia antygeny przez komórki prezentujące antygen (APC).

7. byłyby to monocyty (makrofagi tkankowe) oraz neutrofile (mikrofagi tkankowe)