

Razvoj imunološkog sustava u kralježnjaka

Soviček, Sanja

Undergraduate thesis / Završni rad

2011

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:270923>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

RAZVOJ IMUNOLOŠKOG SUSTAVA U
KRALJEŽNJAKA

DEVELOPMENT OF THE IMMUNE SYSTEM IN
VERTEBRATES

Sanja Soviček

Preddiplomski studij biologije

(Undergraduate Study of Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Gordana Lacković - Venturin

Zagreb, 2011.

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	3
2.	ORGANI I TKIVA IMUNOLOŠKOG SUSTAVA.....	4
2.1.	Primarni (središnji) limfni organi.....	5
2.1.1.	Timus.....	5
2.1.2.	Koštana srž.....	6
2.2.	Sekundarni (periferni) limfni organi.....	7
2.2.1.	Limfni čvorovi.....	7
2.2.2.	Slezena.....	9
2.2.3.	Limfno tkivo pridruženo sluznicama.....	10
2.2.3.1.	Tonzile.....	11
2.2.3.2.	Peyerove ploče.....	11
2.2.3.3.	Difuzno limfno tkivo sluznica.....	12
3.	STANICE IMUNOLOŠKOG SUSTAVA.....	13
3.1.	Limfociti.....	13
3.1.1.	T- limfociti.....	15
3.1.2.	B- limfociti.....	15
3.1.3.	NK stanice.....	15
3.1.4.	Fagociti.....	16
3.1.4.1.	Monociti i makrofazi.....	16
3.1.4.2.	Neutrofilni leukociti.....	17
3.1.4.3.	Eozinofilni leukociti.....	17
3.1.5.	Predočne stanice.....	18
3.1.5.1.	Dendritičke stanice.....	18

4.	ANTIGENI I ANTITIJELA.....	19
5.	IMUNOLOŠKI SUSTAV KRALJEŽNJAKA.....	21
5.1.	Imunološki sustav riba.....	21
5.2.	Imunološki sustav vodozemaca.....	23
5.3.	Imunološki sustav gmazova.....	24
5.4.	Imunološki sustav ptica.....	24
5.5.	Imunološki sustav sisavaca.....	25
6.	LITERATURA.....	26
7.	SAŽETAK.....	...27
8.	SUMMARY.....	27

1.UVOD

Imunologija je znanost koja proučava imunost (lat. *immunitas* – otpornost), tj. sposobnost organizma da se odupre djelovanju stranih tvari (antigena). U početku se imunologija svrstavala pod mikrobiologiju te su se pod stranim tvarima u organizmu podrazumijevali samo mikroorganizmi i njihovi toksini. 1796. godine u Engleskoj doktor Edward Jenner radio je pokus koji je obilježio početak imunologije. U to doba su se pojavile male boginje koje su bile smrtonosne, iznimka su bili samo ljudi koji su već ranije imali male boginje i preživjeli ih te mljekari. Jenner je uočio da su mljekari dobili mnogo blaži oblik boginja te ih je nazvao kravljje boginje. Promišljeno je inficirao ljude s kravljim boginjama uzrokujući tako blaži oblik bolesti, jer je predvidio da će većina od njih biti imuna na male boginje. Jennerov postupak ubrizgavanja bezopasnih mikroba kako bi dobili rezistenciju na opasne bolesti nazvan je cijepljenjem. Pola stoljeća kasnije poznati francuski znanstvenik Louis Pasteur je pokazao da ubrizgavanjem dolazi samo do djelomične imunosti na bolesti. Pasteur je proučavao ptičju koleru koja je, kako se danas zna, bila izazvana bakterijom. Izolirao je kulturu bakterija i staru kulturu bakterija ubrizgao je u zdrave ptice te se razvio slabiji oblik bolesti nakon kojega su se ptice oporavile. Ponovio je postupak sa svježom

kulturom bakterija te se bolest ponovno nije razvila. Ptice su ostale zdrave kada im je dao i veću dozu bakterija kolere. Molekule na površini bakterijske stanice su drugačije od onih kod kralježnjaka i te molekule, odgovorne za razvoj bolesti, nazvane su antigenima, obzirom da kod kralježnjaka u imunološkom sustavu izazivaju proizvodnju proteina koji se nazivaju antitijela. Antitijela su specifična za pojedini antigen. Proizvodnja antitijela usmjerena prema specifičnim antigenima naziva se imunološka reakcija. Imunoreakcija je važna za preživljavanje, jer bez nje neizbježno nastupa smrt zbog infekcije.

Imunološki sustav je građen od organa i stanica razmještenih po cijelom tijelu. Stanice imunološkog sustava se najvećim dijelom proizvode u koštanoj srži, gdje većina i sazrijeva te odlaze u periferna tkiva krvnim i limfnim žilama. Postoje dva obrambena mehanizma: nespecifična (urođena) te specifična (stečena) imunost. Nespecifična imunost već od rođenja osigurava vrlo dobru zaštitu od većine mikroba. Postoji bez prethodnog dodira organizma s određenim antigenom i usmjerena je protiv svih antigena koji ulaze u organizam. Specifična imunost se pokazuje tek nakon što organizam dođe u dodir s nekim antigenom i usmjerena je specifično protiv njega (Andreis, 2004).

2. ORGANI I TKIVA IMUNOLOŠKOG SUSTAVA

Organi imunološkog sustava se još nazivaju i limfnim organima. Limfni organi su strukture u kojima nastaju i sazrijevaju limfociti. Imaju posebno organiziranu cirkulaciju limfe i krvi pa to omogućuje gibanje stanica unutar pojedinog organa i izmjenu stanica među različitim organima. U limfna tkiva mogu se ubrojiti i one strukture u kojima su limfociti smješteni difuzno i to među stanicama koje obavljaju druge fiziološke funkcije. Prema funkciji limfni organi i tkiva razvrstavaju se u primarne (središnje) i sekundarne (periferne). U primarne limfne organe pripadaju timus, koštana srž te Fabriciusova burza kod ptica. Primarni limfni organi imaju središnju ulogu u razvoju i kasnijem održavanju limfnog sustava. Specijalizirani su za sazrijevanje limfocita tj. predstavljaju mjesta u kojima limfociti stječu specifične receptore i druge molekule koje im omogućuju funkcijsku zrelost. Primarni organi osiguravaju mikrookolišne prilike u kojima pluripotentne matične stanice sazrijevaju u limfocite. Tijekom kratkog zadržavanja u timusu te hematopoetičke stanice dozrijevaju u lozu limfocita T, odnosno u Fabriciusovoj burzi kod ptica ili koštanoj srži kod sisavaca, u lozu limfocita B. U sekundarne limfne organe i tkiva ubrajaju se limfni čvorovi, slezena i limfno

tkivo pridruženo sluznicama dišnog, probavnog i spolno – mokraćnog sustava (MALT, prema eng. *mucosal-associated lymphoid tissue*). Specijalizirani su za prikupljanje i koncentriranje antigena pa su to mjesta u kojima limfociti prepoznaju specifične antigene i gdje započinje specifična imunoreakcija. Primarni i sekundarni limfni organi se razlikuju u nekoliko značajki. U primarnim organima se nalaze i epitelne stanice, a ne samo limfociti. Dioba limfocita u primarnim organima je neovisna o prisutnosti tuđeg antigena dok u sekundarnim organima dioba i proliferacija limfocita ovisi o prisutnosti tuđih antigena. (Abbas,2007.;Andreis, 2004).

2.1. Primarni (središnji) limfni organi

2.1.1. Timus

Timus (lat.*thymus*) je limfoepitelni organ smješten u medijastinumu. Potpuno je razvijen u mladosti (Slika1). Za razliku od ostalih limfnih organa koji potječu od mezenhima (mezoderma), timus ima dvojako embrionalno podrijetlo. Limfociti u timusu nastaju od mezenhimskih stanica koje naseljavaju epitelnu osnovu nastalu od endoderma treće i četvrte ždrijelne vrećice (Junqueira, Carneiro 2005).

Timus se sastoji od dvaju režnjeva koji su u sredini povezani vezivnim tkivom. Potporu mu čini vezivno tkivo koje tvori kapsulu (ovojnicu) i dijeli timus na manje režnjiće. Svaki režnjić sastoji se od vanjskog tamnog područja kore (cortex) i središnjeg svijetlog područja srži (medulla). Kora timusa sastoji se od brojne populacije T-limfocita, raspršenih epitelnih retikularnih stanica te nešto makrofaga. Kora se tamnije boji od srži jer sadrži puno malih limfocita. Proliferacijom limfocita u kori nastaju nezreli T-limfociti (timociti) koji se u njoj gomilaju i većina njih propada apoptozom. Nakon što propadnu odstranjuju ih makrofazi. Mali broj ih migrira u srž i ulazi u optok krvi gdje krvlju dopiju do ostalih limfnih organa te se nakupljaju na posebnim mjestima kao T-limfociti. Srž sadrži mnogo epitelnih retikularnih stanica koje se nazivaju Hassalova tjelešca. To su koncentrične naslage spljoštenih epitelnih retikularnih stanica koje degeneriraju. U srži se također nalazi i veći broj makrofaga u odnosu na koru. Timus je mjesto završne diferencijacije i selekcije T-limfocita koji sazrijevaju od kore prema srži te stoga u kori imaju najveći mitotski indeks. T-limfociti koji nastaju u timusu reagiraju na tuđe antigene i važni su u specifičnoj imunosti.

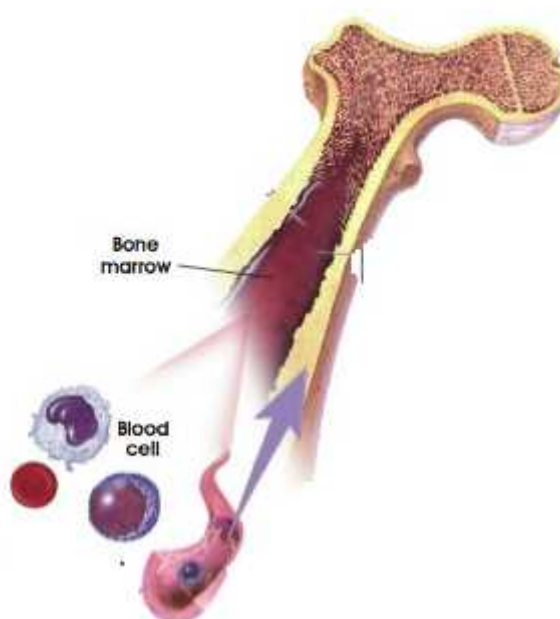


Slika 1. Svjetlosnomikroskopska slika režnjića timusa, tamno područje kore (cortex) i svijetlo područje srži (medulla) (Abbas, 2007.)

2.1.2. Koštana srž

Koštana srž (lat. *medulla ossium*) je mjesto stvaranja svih krvotvornih stanica, uključujući prastanice limfocita, ali i mjesto primarnog sazrijevanja limfocita B. Nalazi se u šupljini dugih kosti i u šupljinama spužvastih kostiju (Slika2). Prema vanjskom izgledu razlikuju se dvije vrste koštane srži: crvena ili hematogena u kojoj boja ovisi o prisutnosti krvi i krvotvornih stanica i žuta koštana srž u koje boja ovisi o broju masnih stanica (adipocita). Samu srž čini retikularna osnova sastavljena od stromalnih stanica među kojima su smještene krvotvorne stanice. Limfociti koji ostaju u koštanoj srži diferenciraju u B-limfocite i tada

migriraju u periferne limfne organe. Limfoblast je prva velika prepoznatljiva prastanica koja se nakon 2 – 3 diobe pretvara u prolimfocit. Te stanice su manje i sadržavaju nešto gušći kromatin, ali nemaju površinskih antigena na temelju kojih bi se mogli označiti kao T ili B-limfociti. Dalje te stanice u koštanoj srži sintetiziraju površinske receptore koji su specifični za B-limfocite. Uz B-limfocite koštana srž sadrži i T-limfocite i plazma stanice, ona je u sisavaca i važan sekundarni limfni organ (Abbas, 2007; Andreis, 2004.).



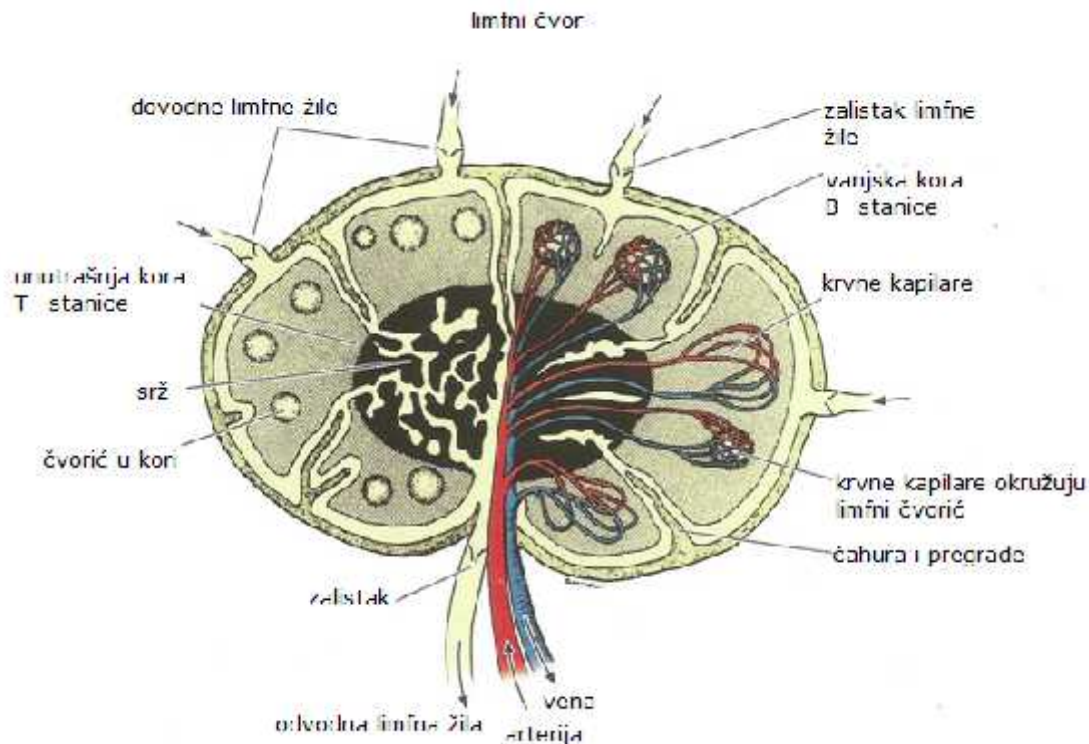
Slika 2. Koštana srž (www.google.com)

2.2. Sekundarni (periferni) limfni organi

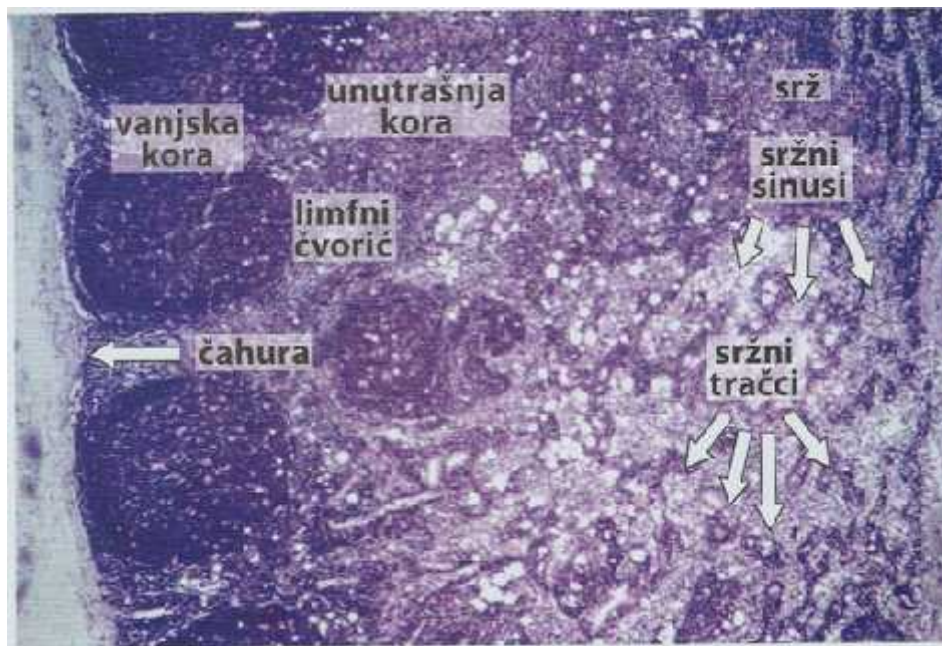
2.2.1. Limfni čvorovi

Limfni čvorovi (lat. *nodi lymphatici*) su učajureni okrugli ili bubrežasti organi građeni od limfnog tkiva. Raspoređeni su po tijelu duž toka limfnih žila. Limfa prolazi izravno kroz limfne čvorove, a oni djeluju poput filtra za strane tvari (antigene) i čestice koje dolaze limfom. Limfni čvorovi su mjesta gdje započinje specifični (adaptivni) imunski odgovor na antigene koje iz međustaničnih tkivnih prostora donosi limfa (Slika 3).

U limfnom čvoru razlikujemo vanjsko područje koje je bogato stanicama – kora i unutarnje područje koje je siromašnije stanicama – srž. Limfni čvorovi imaju konveksnu stranu i konkavno ulegnuće, hilus, kroz koji ulaze arterije i živci, a izlaze vene i limfne žile. Vezivnotkivna čahura obavlja svaki limfni čvor i stvara pregrade u njegovoj unutrašnjosti. Limfni čvor je izgrađen od vanjske i unutrašnje kore te srži. Na površini vanjske kore nalazi se subkapsularni sinus. Ispunjava ga rahla mreža makrofaga, retikularnih stanica i vlakana. Vanjska kora izgrađena je od mreže retikularnih stanica i retikulinskih vlakana unutar kojih se nalaze B-limfociti. U limfnom tkivu kore nalaze se i okrugli limfni čvorići s mnogo B-limfocita. Neki limfni čvorići sadrže u svojem središtu svijetlu zonu – zametno središte koje sadrži stanice u diobi i imunocite od kojih će se razviti plazma-stanice koje sintetiziraju antitijela. Unutrašnja kora se nastavlja na vanjsku i sadrži malo limfnih čvorića ili ih uopće nema, ali ima mnogo T-limfocita. Srž izgrađuju sržni tračci koji sadrže B-limfocite i nešto plazma stanica. Sržni tračci su odijeljeni proširenim, kapilarama sličnim tvorbama, sržnim (moždinskim) limfnim sinusima koji sadrže limfu. Limfociti napuštaju limfne čvorove odvodnim limfnim žilama i dopijevaju u optok krvi (Slika 4). Neprestani kružni tok limfocita nadgleda sve dijelove tijela i obavještava imunološki sustav o prisutnosti stranih antigena. (Abbas, 2007 ; Junqueira, Carneiro 2005).



Slika 3. Shematski prikaz građe limfnog čvora. Vide se vanjska kora, unutrašnja kora, srž te limfni optok. Limfa ulazi u limfni čvor na njegovoj konveksnoj strani i napušta ga u hilusu. Limfa teče kroz čvor i izlaže svoj sadržaj djelovanju obrambenih stanice (makrofazi, limfociti, predočne stanice) (Junqueira, Carneiro 2005.)

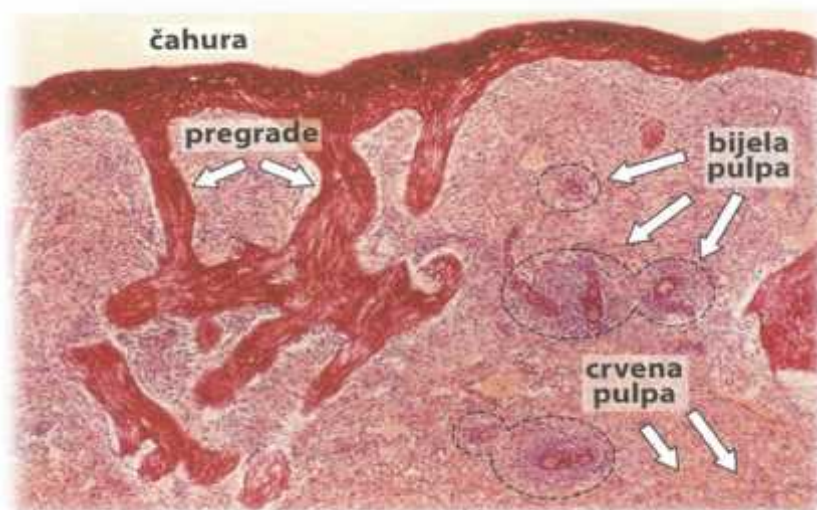


Slika 4. Na svjetlosnomikroskopskoj snimci limfnog čvora vide se kora i srž. U srži se jasno vide sržni tračci i sržni sinusi. Bojenje PT. Malo povećanje (Junqueira, Carneiro 2005.)

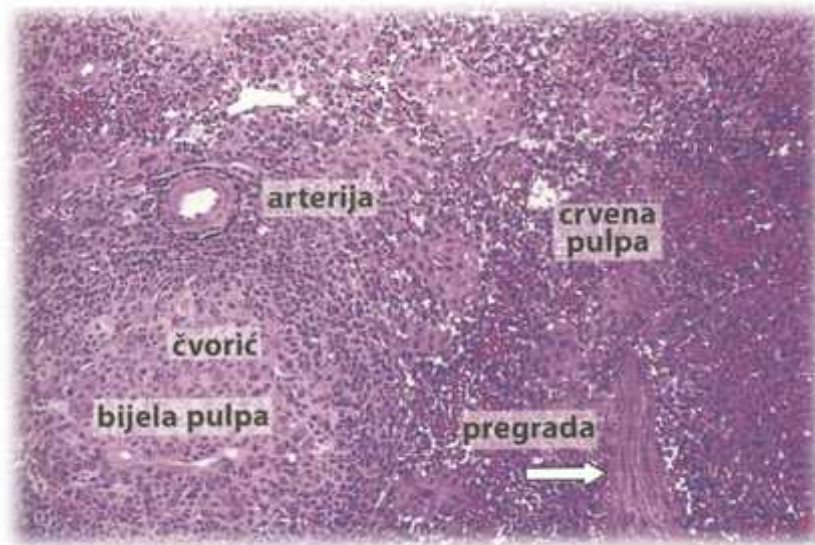
2.2.2. Slezena

Slezena (lat. *lien*, grč. *splen*) najveća je nakupina limfnog tkiva u organizmu. Zbog obilja fagocitnih stanica i njihova bliskog dodira s krvlju, slezena je važan organ u obrani protiv mikroorganizama koji prodiru u optok krvi. U slezeni kao i u ostalim limfnim organima, nastaju aktivirani limfociti koji ulaze u krv. Slezena brzo reagira na antigene koje se prenose krvlju te je važan imunosni krvi filter i organ koji stvara protutijela (Slika 5).

Slezena je obavijena čahuricom od gustog vezivnog tkiva iz kojega izlaze trabekule koje dijele parenhim ili pulpu slezene. Pulpa slezene dijeli se na crvenu i bijelu pulpu. Bijelu pulpu izgrađuje limfno tkivo koje okružuje centralne arterije i limfne čvoriće. Limfne stanice koje okružuju centralnu arteriju su uglavnom T-limfociti. U limfnim čvorićima nalaze se B-limfociti. Između bijele i crvene pulpe nalazi se marginalna zona s brojnim sinusima i rahlim limfnim tkivom koje sadržava malo limfocita, ali mnogo aktivnih makrofaga. Krv dolazi u bijelu pulpu središnjom arterijom od koje ogranci odlaze dijelom u crvenu pulpu, a dijelom završavaju u marginalnom sinusu koji okružuje bijelu pulpu. Stijenke tog sinusa su propusne pa je to mjesto gdje antigen i limfociti prelaze iz krvi u međustanične prostore slezene. Crvenu pulpu izgrađuju slezenski tračci i sinusi. Tračci slezene sadrže makrofage, T i B-limfocite, plazma-stanice i mnoge sastojke krvi (eritrociti, trombociti i granulociti), (Slika 6). Sinusi slezene obloženi su izduženim endotelnim stanicama koje su postavljene usporedno s dugom osi sinusa (Abbas, 2007 ; Junqueira, Carneiro 2005.).



Slika 5. Snimka presjeka kroz slezenu na kojoj se vidi čahura od koje odlaze pregrade u unutrašnjosti organa. U bijeloj pulpi se vide arteriole, dok crvena pulpa ispunja preostali dio vidnoga mikroskopskog polja. Bojenje pikrosirijusom. Malo povećanje. (Junqueira, Carneiro 2005.)



Slika 6. Svjetlosnomikroskopska snimka slezene. Bijela pulpa s limfnim čvorićem i centralnom arterijom (lijevo). Crvena pulpa i vezivna pregrada (desno). Bojenje PT. Malo povećanje. (Junqueira, Carneiro 2005.)

2.2.3. Limfno tkivo pridruženo sluznicama

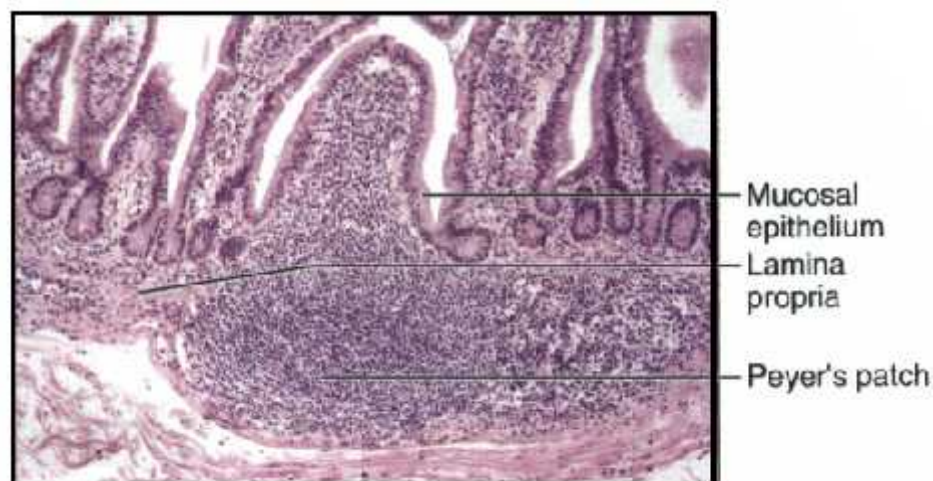
Limfno tkivo pridruženo sluznicama – MALT (prema eng. *mucosal-associated lymphoid tissue*) nemaju ovojnicu (kapsulu), a nalaze u probavnom, dišnom, mokraćnom i spolnom sustavu. U sluznici i podsluznici tih sustava u svrhu zaštite nalaze se limfni čvorići i difuzno limfno tkivo. U nekim sustavima ono tvori uočljive tvorbe kao što su tonzile i Peyerove ploče u tankom crijevu. Koža također sadrži mnogo stanica imunološkog sustava. Limfno tkivo u koži i sluznici čini učinkovit sustav obrane organizma od okolišnih patogena (Junqueira, Carneiro 2005).

2.2.3.1. Tonzile

Tonzile su organi izgrađeni od nakupina nepotpuno očaurenog limfnog tkiva koje se nalazi ispod epitela početnog dijela probavnog sustava. Smještene su u ustima i ždrijelu i nazivaju se nepčana, ždrijelna i jezična tonzila. Njihova je površina izbrazdana epitelnim kriptama ždrijelne sluznice. U dubini se nalaze limfni čvorići sa zametnim središtima koja sadrže B-limfocite. Oko čvorića se nalaze T-limfociti, a prema epitelu B-limfociti i plazma-stanice koje sintetiziraju IgA. Tonzile su glavna obrana protiv mikroorganizama i štetnika koji dolaze preko sluznice nosa i usne šupljine. (Junqueira, Carneiro 2005; Andreis, 2004).

2.2.3.2. Peyerove ploče

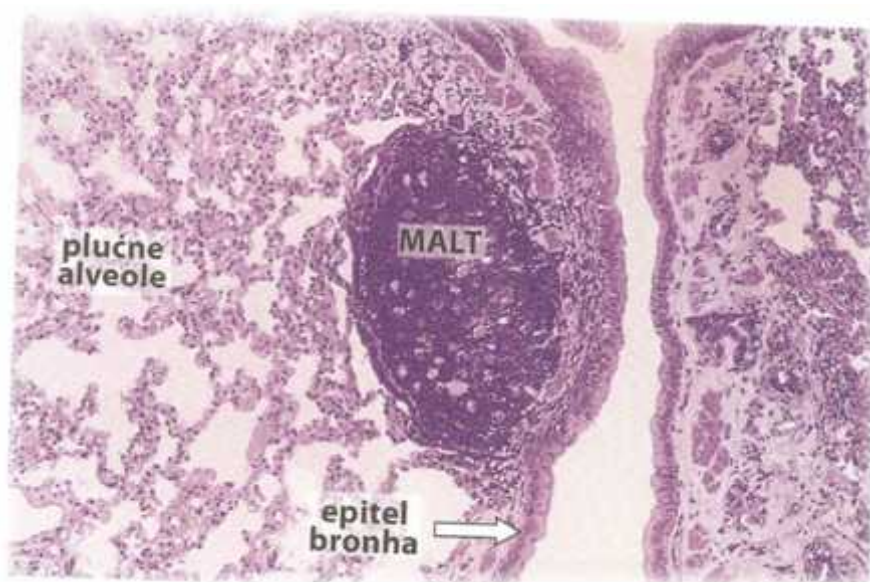
Peyerove su ploče nakupine limfnih stanica u submukozi tankog crijeva (Slika7). Sadrže limfne čvoriće i oko 50% B-limfocita u tim čvorićima sintetizira IgA. Između i iznad čvorića (prema epitelu) nalazi se zona T-limfocita. Epitelne stanice sluznice imaju važnu ulogu u prijenosu antigena iz šupljih organa do limfnih struktura. Za to su posebno specijalizirane M stanice (prema eng. *microfold cells*) koje stvaraju džepove na bazolateralnoj staničnoj membrani. Te stanice endocitozom upijaju antigene s površine sluznice nakon čega ih mjehurićima prenose do džepova u kojima se nalaze T i B-limfociti i makrofazi. Stanice M nalaze se na induktivnim mjestima tj. na područjima sluznica ispod kojih se nalaze organizirana limfna tkiva. Nakon što prođu kroz epitel, antigeni se predaju T-limfocitima koji nakon aktivacije odlaze u Peyerove ploče. U Peyerovim pločama proliferiraju, sazrijevaju i surađuju s B-limfocitima u limfnim čvorićima. Aktivirani B-limfociti napuštaju limfni čvorić i odlaze u sluznicu gdje se diferenciraju u plazma-stanice i počinju izlučivati IgA, glavni imunoglobulin sluzničnih površina (Andreis, 2004).



Slika 7. Svjetlosnomikroskopska slika limfoidnog tkiva u ljudskom crijevu. (Abbas, 2007.)

2.2.3.3. Difuzno limfno tkivo sluznica

U sluznici probavnog, dišnog (Slika 8) i spolno – mokraćnoga sustava nalaze se difuzno raspoređeni T-limfociti, B-limfociti i plazma-stanice koje izlučuju IgA. Te su stanice uglavnom smještene u lamini proprij¹, ali se nalaze i između epitelnih stanica te u mišićnom sloju sluznice. U lamini proprij pretežno se nalaze aktivirani T-limfociti (Andreis, 2004).



Slika 8. Svjetlosnomikroskopska snimka pluća. Vidi se nakupina limfocita u vezivnom tkivu sluznice bronhiola, što predstavlja primjer limfnog tkiva udruženog sa sluznicom. Bojenje PT. Malo povećanje. (Junqueira, Carneiro 2005.)

¹ Lamina propria – sloj vezivnog tkiva koji je bazalnom membranom povezan s epitelom

3. STANICE IMUNOLOŠKOG SUSTAVA

Stanice koje sudjeluju u imunoreakciji nastaju iz pluripotentnih krvotvornih matičnih stanica dvama diferencijacijskim putevima: diferencijacijskim putem limfopoeze, pri čemu nastaju sve vrste limfocita i diferencijacijskim putem mijelopoeze pri čemu nastaju fagociti, dendritičke stanice i različite posredničke stanice. Zadaća dendritičkih stanica je predočavanje proteinskih antigena limfocitima pa se ubrajaju u skupinu predočnih stanica. Limfociti su najvažnije stanice imunološkog sustava jer su nosioci svih vrsta specifične imunosti. Neke skupine limfocita kao što su NK stanice (prema eng. *natural killer* – prirodnoubilačka stanica) i intraepitelni limfociti ne pripadaju specifičnoj imunosti već imaju važnu ulogu u nespecifičnoj imunosti. Fagociti u koje se ubrajaju monociti-makrofazi, neutrofilni i eozinofilni granulociti dobili su ime po tome što im je fagocitoza (proždiranje) stranih čestica glavni mehanizam kojima sudjeluju u nespecifičnoj obrani organizma od štetnika. Stanice koje predočuju antigen (predočne stanice) smještene su na mjestima gdje antigeni ulaze u organizam. Osnovna im je zadaća izlaganje antigena na svojoj površini čime pomažu limfocitima u prepoznavanju antigena i potiču njihovu aktivaciju.

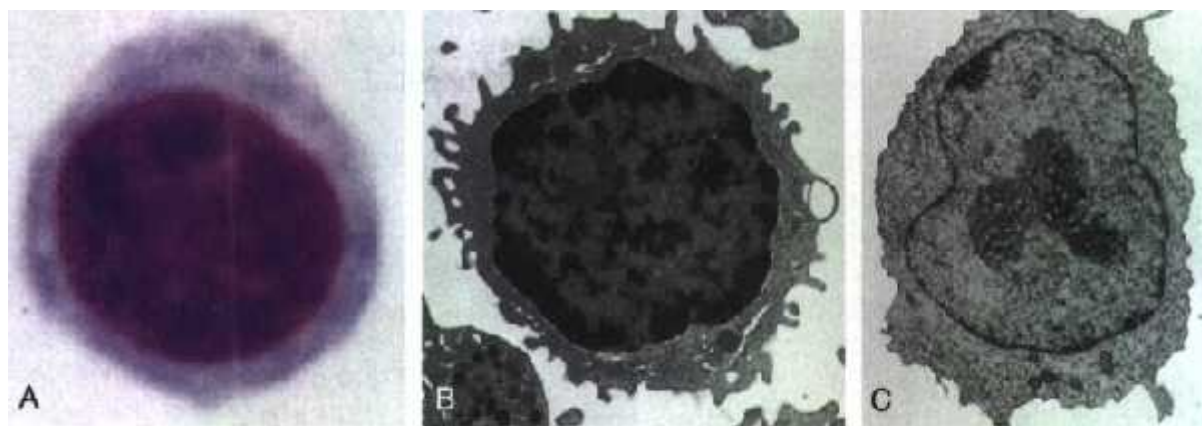
3.1. Limfociti

Limfocitne stanice su naziv za sve razvojne stadije limfocita od kojih neki nemaju izgled tipičnog limfocita (Slika 9.). Među limfocitnim stanicama se razlikuju citomorfološki oblici: mali limfocit, srednje veliki i veliki limfociti, limfoblasti i plazma-stanice.

Mali limfociti čine većinu limfocita u krvi. Imaju oskudnu citoplazmu pa stoga jezgra zauzima 90% volumena stanice. Izgled malog limfocita imaju svi nepodraženi T i B-limfociti kao i memorijski limfociti koji preostanu nakon imunoreakcije na određeni antigen. Srednje veliki i veliki limfociti čine manje od 5% limfocita u perifernoj krvi. U pojedinim velikim limfocitima vidljivi su lizosomi u obliku crvenih zrnaca pa se stoga nazivaju veliki granulirani limfociti (LGL prema eng. *large granular lymphocytes*). Većina LGL pripada populaciji prirodnoubilačkih stanica ili NK stanica koje imaju sposobnost liziranja drugih stanica. Limfoblast je morfološki naziv za bilo koji limfocit koji prolazi kroz proces diobe. Limfoblaste nalazimo kao nezrele stanice tijekom primarne diferencijacije limfocita u timusu i koštanoj srži, ali i među populacijom zrelih limfocita podraženih antigenom tijekom sekundarne diferencijacije limfocita.

Limfociti koji nisu došli u dodir sa specifičnim antigenom nazivaju se naivnim limfocitima. Životni vijek nepodraženih limfocita razmjerno je kratak, nekoliko tjedana ili mjeseci. U susretu sa specifičnim antigenom limfociti prolaze kroz niz promjena (sekundarna diferencijacija limfocita). Kako bi podraženi limfociti osigurali veliki broj stanica za borbu protiv uljeza najprije se moraju umnožiti. Nakon umnažanja limfociti se diferenciraju u specifične efektorske (izvršne) stanice čija je uloga suzbijanje štetnika iz organizma, a njihovim suzbijanjem nestaje potreba za efektorskim stanicama te su stoga one kratkog vijeka. Antigen potiče i stvaranje memorijskih limfocita koji ne sudjeluju izravno u borbi s uljezima. To su stanice dugog vijeka s pamćenjem koje ostaju u stanju mirovanja i nakon preboljene zaraze i služe za brzi imunski odgovor pri ponovnom susretu s istim antigenom. Memorijski limfociti imaju vrlo izraženo svojstvo recirkulacije što im omogućuje imunski nadzor u različitim dijelovima tijela. Veliki dio limfocita je stalno u pokretu tj. iz tkiva gdje nastaju (timus i koštana srž) prelaze u krv gdje cirkuliraju i dopijevaju u periferna limfna i druga tkiva i organe.

Razlikuju se tri osnovne populacije limfocita: T-limfociti, B-limfociti i NK stanice. Naziv T i B-limfocita potječe od kratice za limfni organ u kojem nastaju i sazrijevaju. U sisavaca su to timus (T-limfociti) i koštana srž (B-limfociti, prema eng. *bone marrow*). U ptica B-limfociti sazrijevaju u posebnom organu Fabriciusovoj burzi pa su limfociti izvorno dobili ime prema tom organu. Naziv NK nije vezan za mjesto nastanka (koštana srž) već za funkcijsko obilježje.



Slika 9. Morfologija limfocita. A – svjetlosnomikroskopska slika limfocita u razmazu periferne krvi B- slika elektronskim mikroskopom malog limfocita C- slika elektronskim mikroskopom velikog limfocita. (Abbas, 2007.)

3.1.1. T-limfociti

T-limfociti čine 65 – 75% limfocita u optoku. Nastaju u koštanoj srži i migriraju u timus gdje se umnažaju, sazrijevaju, diferenciraju i prenose krvlju te nasele druga limfna tkiva. Nositelji su stanične imunosti. Receptore T-limfocita čine specijalne molekule TCR (engl. “T cell antigen receptor”). Prema vrsti receptora za antigen T-limfociti dijele se na četiri subpopulacije: pomagački T-limfociti, citotoksični T-limfociti, regulacijski T-limfociti, stanice NK-T. Pomagački T-limfociti pomažu B-limfocitima u proizvodnji protutijela i pomažu u aktivaciji makrofaga. Citotoksični T-limfociti nakon dodira s antigenom diferenciraju se u efektorske citotoksične T-limfocite koji u izravnom dodiru ubijaju ciljane stanice. Regulacijski T-limfociti koče imunosni odgovor na vlastite i tuđe antigene djelujući na pomagačke T-limfocite ili izravno na B-limfocite. NK-T stanice su važne u regulaciji diferencijaciji pomagačkih T-limfocita.

3.1.2. B-limfociti

B-limfociti nastaju i sazrijevaju u koštanoj srži ili kod ptica u Fabriciusovoj burzi, migriraju u sekundarne limfne organe gdje se nakon aktivacije proliferiraju i diferenciraju u plazma-stanice. B-limfociti čine 5 – 10% limfocita u optoku. Receptori za B-limfocite su imunoglobulini kao integralni dio membrane. Građa receptora je ista kao i slobodnih protutijela, osim domene kojim je pričvršćen na membranu. B-limfociti prepoznaju slobodni (nativni) antigen.

3.1.3. NK stanice

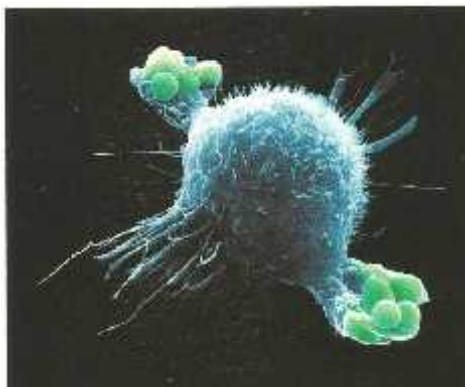
NK stanice su limfociti koji nemaju površinske antigene karakteristične ni za B ni za T-limfocite. Od sveukupnih limfocita u krvi samo je 10 – 15% NK stanica. U vrlo kratkom vremenu prepoznaje i lizira ciljanu stanicu. Pripadaju stanicama nespecifične imunosti i za razliku od T-limfocita ne izražavaju specifični receptor za antigen te stoga nemaju mogućnost specifičnog prepoznavanja antigena. NK stanice nastaju u koštanoj srži i nalaze se u svim perifernim limfnim organima posebice u slezeni. Morfološki većina NK stanica pripada skupini velikih granuliranih limfocita (LGL), ali se nalaze i među malim limfocitima. Granula, koja su sekundarni lizosomi, sadržavaju proteolitičke enzime.

3.1.4. Fagociti

Fagociti (grč. *phagein* – jesti, žderati) su stanice koje među prvima dolaze u dodir s mikroorganizmima ili tuđim tvarima koje dopiju u organizam. Osnovni mehanizmi djelovanja fagocita su endocitoza i pinocitoza topljivih tvari te fagocitoza čestica i mikroorganizama s posljedičnom enzimskom razgradnjom upijenih tvari i liziranjem mikroorganizama. Aktivnost fagocita je temeljni mehanizam nespecifične obrane organizma. Sve fagocitne stanice nastaju u koštanoj srži od zajedničke stanice mijeloidne loze. Za razliku od limfocita, fagociti ne izražavaju receptore za specifične antigene, pa je njihov mehanizam prepoznavanja stranoga nespecifičan. Većina fagocita je pokretna tj. imaju svojstvo ameboidnog kretanja što im omogućuje da dopiju do stranih čestica i uljeza unesenih na bilo kojem mjestu u organizmu. U fagocite se ubrajaju monociti – makrofagi i granulociti i to neutofilni i eozinofilni granulociti.

3.1.4.1. Monociti i makrofazi

Monociti nastaju u koštanoj srži. Monociti u krvi borave jedan do četiti dana i potom odlaze u tkiva gdje postaju tkivni makrofazi (Slika 11). Makrofazi su stanice koje se nalaze u različitim tkivima i seroznim šupljinama kao slobodne ili nepokretne stanice (Slika 10). Oni su glavni čistači tkivnih prostora budući da fagocitiraju apoptotičke stanice, oštećene eritrocite i najrazličitije čestice kao što su mikroorganizmi. Makrofazi su nosioci nespecifične imunosti. Različite endogene i egzogene tvari mogu aktivirati makrofage. Od endogenih tvari najvažniji su citokini koje luče aktivirani T-limfociti i NK stanice. Od egzogenih čimbenika, makrofage najsnažnije aktiviraju proizvodi mikroorganizama ili sami mikroorganizmi koji specifično napadaju makrofage.



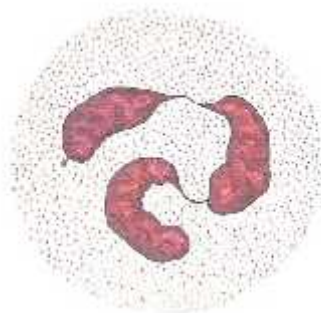
Slika 10. Makrofag x 9000 (Presson, Jenner, 2008.)



Slika11. Svjetlosnomikroskopska snimka monocita. Jezgra je bubrežasta s nježno obojenim kromatinom, a citoplazma je umjereno bazofilna. Veliko povećanje. (Junqueira, Carneiro 2005.)

3.1.4.2. Neutrofilni leukociti

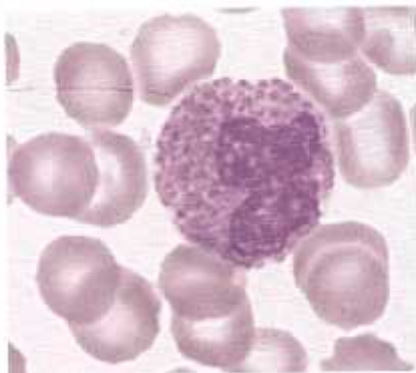
Neutrofilni leukociti su fagociti koji se nalaze u krvi i mnogobrojnim tkivnim prostorima (Slika 12). Nastaju iz granulocitnih prastanica koštane srži. U krvi borave 6 – 10 sati , a u tkivima 1 – 2 dana. Njihova uloga u tkivima je traženje uljeza pa ako ga ne pronađu propadaju apoptozom. Osnovna svojstva neutrofila su sposobnost spontanog gibanja, sposobnost prolaska kroz stijenke krvnih žila. Jedan dio neutrofila ne cirkulira slobodno u krvi nego je prilijepljen za stijenke malih krvnih žila kao pričuva pri povećanoj potrebi organizma kao npr. u stanju stresa ili zaraze.



Slika 12. Neutrofilni granulirani leukocit
(Junqueira, Carneiro 2005.)

3.1.4.3. Eozinofilni leukociti

Eozinofilni leukociti također pripadaju skupini fagocita iako su važniji u obrani organizma od većih parazita i nastanku alergije (Slika 13). Nastaju u koštanoj srži. Udio eozinofilnih leukocita u krvi je samo 1- 5%. U krvi borave oko 13 sati, zatim odlaze u tkiva gdje ostaju i do nekoliko dana. Broj eozinofila u organizmu se povećava u parazitozama i alergijskim reakcijama. Njihova je glavna zadaća oslobađanje sadržaja zrnaca na nametnika kako bi se on ošteti i eliminirao.



Slika 13. Eozinofil s jezgrom koja je podijeljena na dva režnja. Veliko povećanje. (Junqueira, Carneiro 2005.)

3.1.5. Predočne stanice

Predočne stanice (APC, eng. antigen – presenting cells) su stanice koje predočuju antigen i imaju zadaću da na svojoj membrani izlože antigen i time omoguće T i B-limfocitima njegovo prepoznavanje. Nastaju u koštanoj srži i nalaze se u većini tkiva. Predočne stanice uzimaju na sebe strane bjelančevine, djelomično ih razgrađuju u lizosomima i odabrane proizvode razgradnje ponovno izlože na staničnoj površini zajedno sa kompleksom tkivne podudarnosti (MHC, eng. *major histocompatibility complex*). MHC omogućuje da imunološki sustav razlikuje vlastito od tuđega pomoću molekula na staničnoj površini.

3.1.5.1. Dendritičke stanice

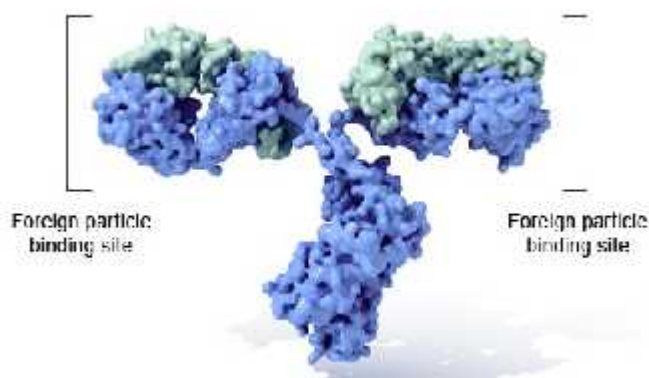
Dendritičke stanice (grč. *dendron* – drvo) su stanice koje imaju duge i razgranate citoplazmatske izdanke. Preteče dendritičkih stanica dolaze putem krvi i naseljavaju limfne i druge organe te predstavljaju nezrele dendritičke stanice. Glavna im je uloga hvatanje i obrada antigena. Upalne promjene potiču migraciju tih stanica iz koštane srži putem krvi i limfnih žila u područja ovisna i T-limfocitima perifernih limfnih organa.

4. ANTIGENI I ANTITIJELA

Antigeni (grč.*anti*-protiv + *genain*-stvarati) su složene molekule što ih imunološki sustav prepoznaje kao tuđe. Specifičnost imunosnog odgovora (B-limfociti) određuju mala područja molekule antigena – antigenske determinante ili epitopi. Antitijela (imunoglobulini) su glikoproteini koji se u krvnoj plazmi specifično vežu s antigenским determinantama koje su pobudile njihovo stvaranje. Izlučuju ih plazma-stanice koje nastaju proliferacijom i diferencijacijom B-limfocita. Poznato je pet razreda imunoglobulina IgG, IgA, IgM, IgE i IgD. (Tablica 1). IgG je najbrojniji razred imunoglobulina koji čini 75% serumskih imunoglobulina. Izgrađuju ga dva jednaka laka lanca i dva jednaka teška lanca povezana disulfidnim vezama i nekovalentnim silama. IgG je jedini imunoglobulin koji prolazi kroz placentalnu barijeru, ulazu u optok krvi fetusa i štiti novorođenče od infekcije (Slika 14 i Slika 15).

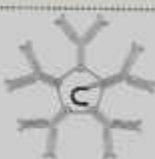
IgA se nalazi u malim količinama u krvi. Najviše ga ima u suzama, kolostrumu, sekretu nosa, bronha i crijeva. U sekretima se nalazi kao dimer nazvan sekrecijski IgA. Budući da je

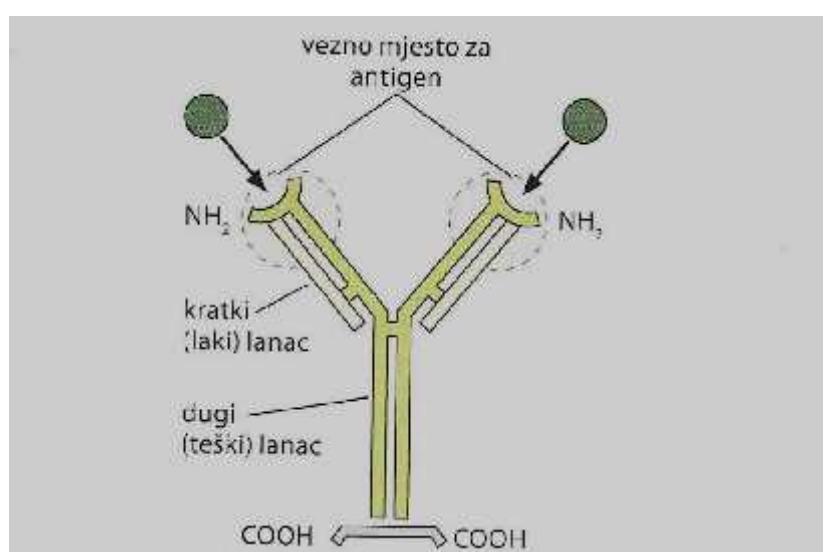
sekrecijski IgA otporan prema mnogim organizmima, on štiti tjelesne sekrete od umnažanja mikroorganizama. IgM čini 10% serumskih imunoglobulina. Zajedno s IgD je glavni imunoglobulin koji se nalazi na površini B-limfocita. IgM i IgD vezani na membranu služe kao receptori za specifične antigene. Rezultat tog međudjelovanja je proliferacija i diferencijacija B-limfocita od kojih nastaju plazma-stanice koje proizvode antitijela. IgE je imunoglobulin koji ima veliki afinitet prema receptorima stanične membrane bazofilnih leukocita. Neposredno nakon što ga izluče plazma-stanice IgE se veže na te stanice i nestaje iz krvi plazme. Prilikom ponovnog susreta s antigenom koji je uzrokovao nastanak IgE, na površini bazofilnih leukocita nastaje kompleks antigen-antitijelo, koji dovodi do stvaranja i oslobađanja nekoliko biološki aktivnih tvari kao što su histamin i heparin. Tako nastaje alergijska reakcija u kojoj sudjeluju IgE i antigeni koji potiču njegovo stvaranje. IgD se nalazi na staničnoj membrani B-limfocita i sudjeluje u njihovoj diferencijaciji. Koncentracija IgD u krvnoj plazmi je samo 0,2% sveukupnih imunoglobulina.



Slika 14. Struktura imunoglobulina G – IgG
(www.google.com)

Tablica 1. Razredi antitijela (Junqueira, Carneiro 2005.)

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
					
građa	monomer	pentamer	dimer sa sekrecijskim dijelom	monomer	monomer
postotak protutijela u serumu	80%	5 – 10%	10 – 15%	0,2%	0,002%
smještaj	krv, limfa, lumen crijeva	na površini B-limfocita (kao monomer)	proizvode ga B-limfociti u lamini propriji, kao dimer u sekretima (sline, mlijeko, suze itd.)	prisutan samo na površini B-limfocita	vezan za površinu mastocita i bazofila
poznate funkcije	aktivacija fagocitoze, neutralizacija antigena, zaštita novorođenčeta	prva protutijela koja nastaju u početnom imunosnom odgovoru	štiti površinu sluznica, otporno na razgradnju	djeluje kao receptor za antigene i potiče aktivaciju B-limfocita	sudjeluje u alergiji i lizi crva nametnika

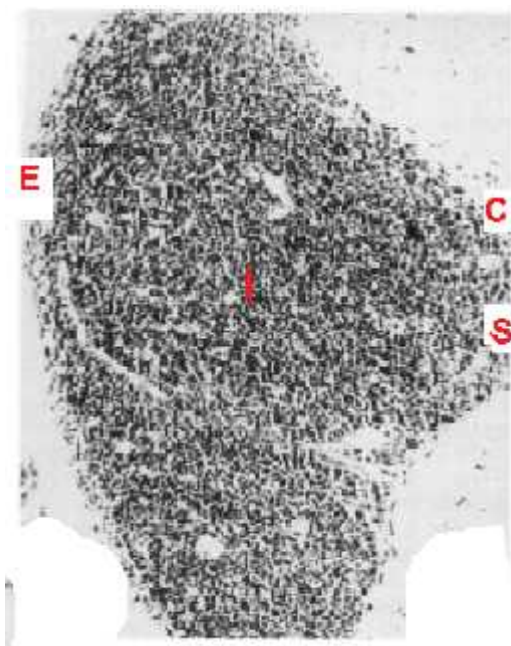


Slika 15. Shematski prikaz molekule imunoglobulina. Varijabilni dio NH₂- kraja molekule veže antigen. Sastoji ti se od dijela lakog i teškog lanca. COOH-kraj može se vezati s membranskim receptorom na stanici. (Junqueira, Carneiro 2005.)

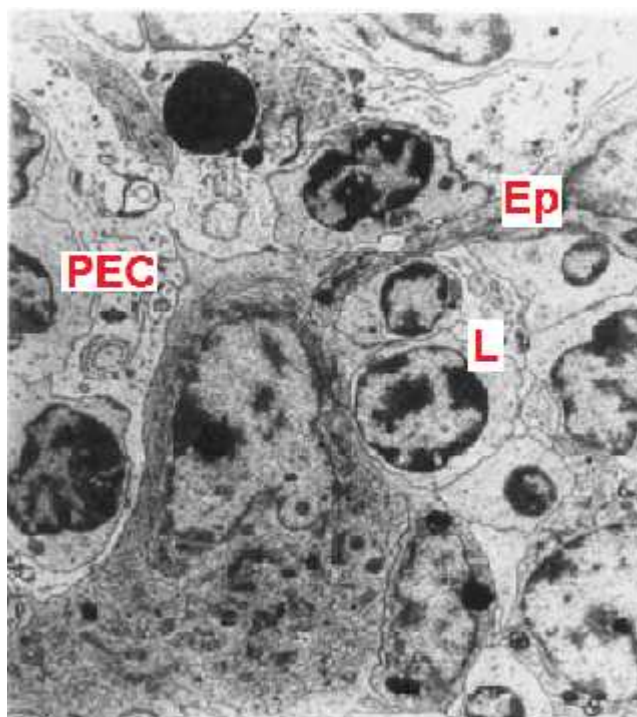
5. IMUNOLOŠKI SUSTAV KRALJEŽNJAKA

5.1. Imunološki sustav riba

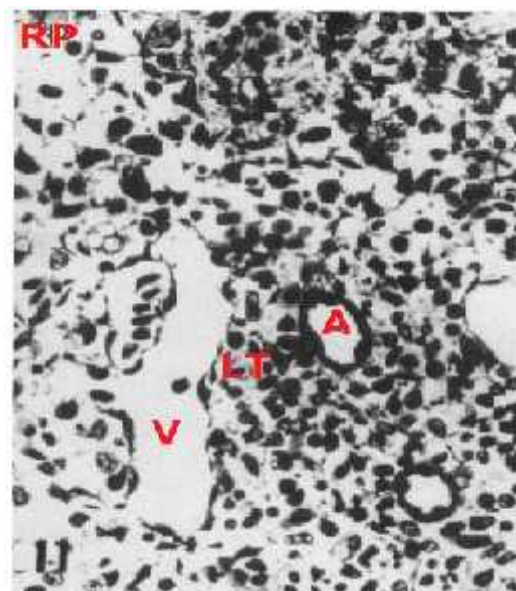
Ribe čeljusnjače u koje spadaju hrskavičnjače i koštunjače imaju najjednostavniji imunološki sustav. Organi imunološkog sustava riba se razlikuju od organa kod sisavaca koji imaju najrazvijeniji imunološki sustav. Od limfnih organa imaju razvijen timus, slezenu, difuzno limfno tkivo u crijevu i to u spiralnom zalisku te limfnomijeloidno tkivo pridruženo bubregu i jetri. Limfni organi mogu se podijeliti na primarne i sekundarne. U primarne limfne organe ubrajaju se timus i ekvivalent koštanoj srži jer u koštanoj srži nemaju limfnog tkiva, ali je po strukturi i funkciji slična kao kod viših kralježnjaka. Hrskavičnjače su prvi kralježnjaci kod kojih je utvrđeno prisustvo timusa (Slika 16 i Slika 17). U sekundarne limfne organe ubrajaju se slezena i limfno tkivo pridruženo crijevnoj sluznici (GALT). Slezena (Slika 18) je najveći periferni limfni organ, ali se ne vidi podjela na koru i srž kao i kod viših kralježnjaka. Nemaju niti limfnih čvorića. Stvaranje protutijela nije vezano za slezenu. Proizvode samo jednu vrstu imunoglobulina koji priradaju razredu IgM. Kod hrskavičnjača nisu dokazani funkcionalni limfociti T. Morski psi proizvode normalnu količinu protutijela. Kod koštunjača postoje stanice koje izgledaju i svojom aktivnošću nalikuju NK stanicama sisavaca (Iwama, Nakanishi 1996.; Andreis, 2004).



Slika 16. Timus 60 dana stare kalifornijske pastrve *Oncorhynchus mykiss*; C – vezivno tkivo kapsule, S – subkapsularna regija, E – vanjska zona, I – unutarnja zona (Courtesy of Dr. Ana Castillo, Univ. of Orense) x200 (Iwama, Nakanishi 1996.)



Slika 17. Srž timusa morskog psa, L – limfociti različite veličine, razmješteni između okolnih epitelnih stanica Ep, i staničnih procesa blijedo obojenih epitelnih stanica x 4100 (Iwama, Nakanishi 1996.)

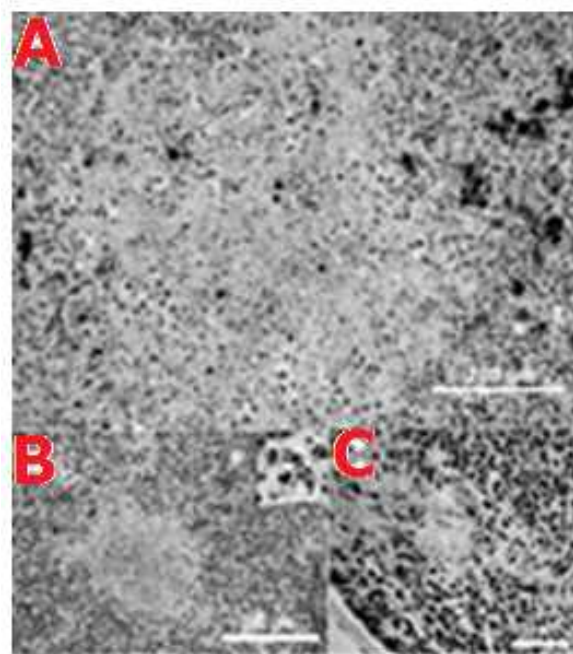


Slika 18. Arterija – A, vena – V, elipsoidne krvne žila u parenhimu slezene morskog psa, *Triakis scyllia*, limfoidno tkivo – LT, crvena pula – RP x500 (Iwama, Nakanishi 1996.)

5.2. Imunološki sustav vodozemaca

Kod vodozemaca je prisutna imunoreakcija već u stadiju ličinke, ali je slabo izraženo imunološko pamćenje. Fagocitna aktivnost je dobro razvijena te su prisutne i stanice koje nalikuju NK (natural killer) stanicama. Limfociti T su dobro razvijeni. Kod vodozemaca se stvaraju imunoglobulini IgM, IgY, IgX. Pretpostavlja se da su imunoglobulini IgY prethodnici imunoglobulina IgG i IgE, a imunoglobulini IgX odgovaraju protutijelima IgA.

Timus je dobro razvijen i u njemu se razlikuju kora i srž. Slezena je svojim ustrojem slična slezeni kod sisavaca iako nema zametnih središta, a nema ih niti u limfnim čvorovima (Slika 19). U tankome crijevu nalaze se plazma – stanice koje luče IgM i IgX. U crijevnom epitelu se nalaze i limfociti T. Bubrezi su glavni limfomijeloidni organi, a tu funkciju jednim dijelom ima i jetra. Koštana srž kod nekih vodozemaca je važan izvor stanica koje proizvode protutijela. Također imaju sposobnost odbacivanja alogeničnih presađaka. Prisutna je sekundarna imunoerakcija i imunološko pamćenje, ali su slabo razvijeni (Andreis, 2004.)



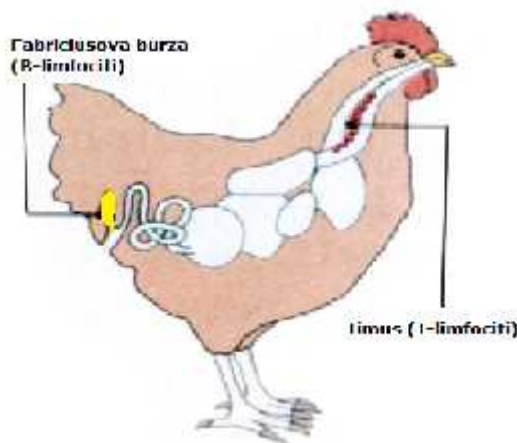
Slika 19. Slika svjetlosnim mikroskopom A- jetre , B- slzene, C- timus sa nekrozom tkiva žabe (*Rana catesbeiana*)
(<http://www.cdc.gov/eid/content/13/2/342.htm>)

5.3. Imunološki sustav gmazova

Imunoreakcija gmazova je ovisna o okolišnoj temperaturi. Nema izraženog imunološkog pamćenja iako odbacuju alogenično tkivo, ali vrlo sporo. Stvaraju protutijela koja pripadaju razredima IgM i IgY. Kod gmazova timus je dobro razvijen kao i slezena u kojoj se razlikuje crvena i bijela pulpa, ali nema zametnih središta. Limfni čvorovi i limfno tkivo pridruženo bubregu i jetri nalikuje onima kod vodozemaca. Kod kornjače i zmija opisane su nakupine limfnog tkiva u području kloake. Te nakupine tijekom života postaju sve veće. (Andreis, 2004.)

5.4. Imunološki sustav ptica

Sekundarna reakcija odbacivanja je mnogo brža od primarne što dokazuje da je dobro razvijeno imunološko pamćenje. Primarni limfni organi kod ptica su timus i Fabriciusova burza (Slika 20). Fabriciusova burza je limfni organ karakterističan samo za ptice. Smješten je u području kloake, a u njoj sazrijevaju B-limfociti. Timus je dobro razvijen, izgledom slični na niz kuglica smještenih s obje strane dušnika. Od sekundarnih limfnih organa prisutni su slezena i ždrijelne tonzile. Nemaju limfnih čvorića. U slezeni postoje zametna središta koja ovise o Fabriciusovoj burzi. Prisutna su antitijela IgM, IgY te imunoglobulini male molekularne mase nazvani IgN. Evolucijski razvijenije ptice proizvode i IgA imunoglobuline. (Andreis, 2004.)



Slika 20. Primarni limfni organi kokoši (www.google.com)

5.5. Imunološki sustav sisavaca

Sisavci su filogenetski najrazvijenija skupina kralježnjaka pa tako je i imunološki sustav najrazvijeniji kod sisavaca, ali neke njegove značajke ovise o stupnju filogenetske razvijenosti. Od primarnih limfnih organa imaju timus i koštanu srž. Timus je najrazvijeniji u fetalnom razdoblju. U kasnijem razdoblju dolazi do smanjenja aktivnog tkiva timusa jer masno tkivo zamjenjuje najprije koru a zatim i srž timusa. Od sekundarnog limfnog tkiva imaju limfne čvorove, slezenu i limfno tkivo pridruženo sluznicama. Sisavci koji su na višem stupnju evolucijskog razvoja brže odbacuju presatke tuđeg tkiva i proizvode svih pet imunoglobulinskih razreda, dok oni sisavci koji su na nižem stupnju razvoja sporije odbacuju presađeno tkivo i stvaraju samo imunoglobuline IgM i IgG. (Andreis, 2004.)

LITERATURA

Abbas, K. Abul, Lichtman, H. Andrew, Pillai, Shiv (2007.): Cellular and molecular immunology, 6th edition, Saunders Elsevier

Andreis, I., i suradnici (2004.): Imunologija, 6.izdanje, Medicinska naklada, Zagreb

Iwama, G., Nakanishi, T. (1996.): The fish immune system, Academic press

Junqueira, C. Luiz, Carneiro, J.(2005.): Osnove histologije, Školska knjiga, Zagreb

Leake, D.Lucy (1975.): Comparative histology, Academic press

Presson, J., Jenner, J. (2008.): Biology – Dimensions of life, Mc Graw Hill

Raven, H. Peter, Johnson, B.George: Biology, 4th edition, Mc Graw Hill

www.daviddarling.info/encyclopedia

www.google.com

www.keratin.com

SAŽETAK

Imunologija je znanost koja proučava imunost (lat. *immunitas* - otpornost) tj. sposobnost organizma da se odupre djelovanju stranih tvari (antigena). Imunološki sustav je građen od organa i stanica razmještenih po cijelom tijelu. Organi imunološkog sustava još se nazivaju i limfni organi. Limfni organi su strukture u kojima nastaju i sazrijevaju limfociti. Limfne organe možemo podijeliti na primarne (središnje) i sekundarne (periferne). Primarni organi su timus i koštana srž te Fabriciusova burza kod ptica, a u sekundarne organe ubrajaju se limfni čvorovi, slezena i limfno tkivo pridruženo sluznicama. Stanice prisutne u imunološkom sustavu su limfociti kod kojih razlikujemo T i B-limfociti i NK stanice, fagociti i dendritičke stanice. Imunološki sustav kralježnjaka razlikuje se ovisno o filogenetskom razvoju. Ribe imaju najjednostavniji imunološki sustav. Sisavci koji su evolucijski najrazvijenija skupina kralježnjaka imaju i najrazvijeniji imunološki sustav.

SUMMARY

Immunology is the science that studies immunity (lat. *immunitas* - resistance), that is the body's ability to resist the effects of foreign substances (antigens). Immune system is composed of organs and cells dispersed throughout the body. The organs of the immune system also can be called lymphoid organs. Lymphoid organs are structures which emerge and mature lymphocytes. Lymphoid organs can be divided into primary (central) and secondary (peripheral). The primary organs are the thymus and bone marrow, and bursa of Fabricius in birds, secondary organs include the lymph nodes, spleen and lymph tissue associated with mucous membranes. Cells present in the immune system are lymphocytes in which we distinguish T and B-lymphocytes and NK cells, phagocytes and dendritic cells. Vertebrate immune system differs depending on the phylogenetic development. Fish have the most simplest immune system. Mammals that are evolutionarily the most developed group of vertebrates have the most developed immune system.