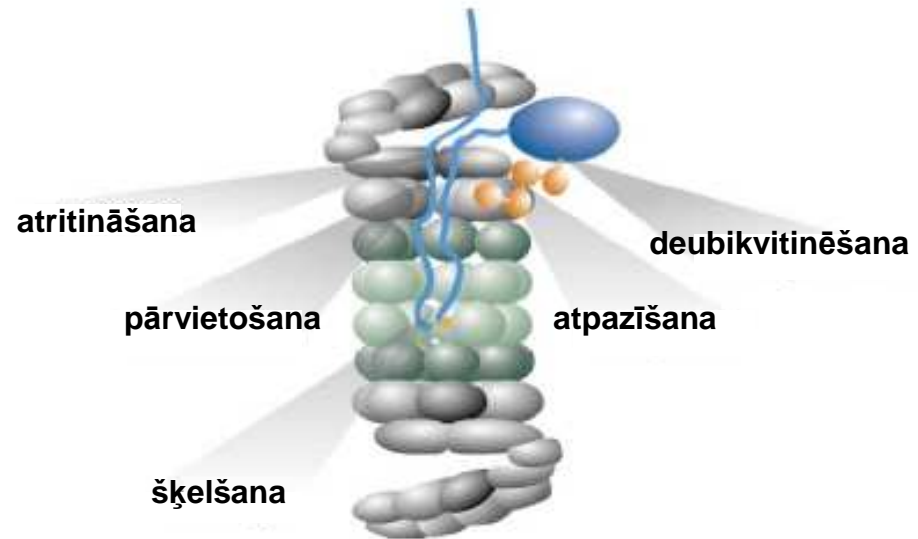
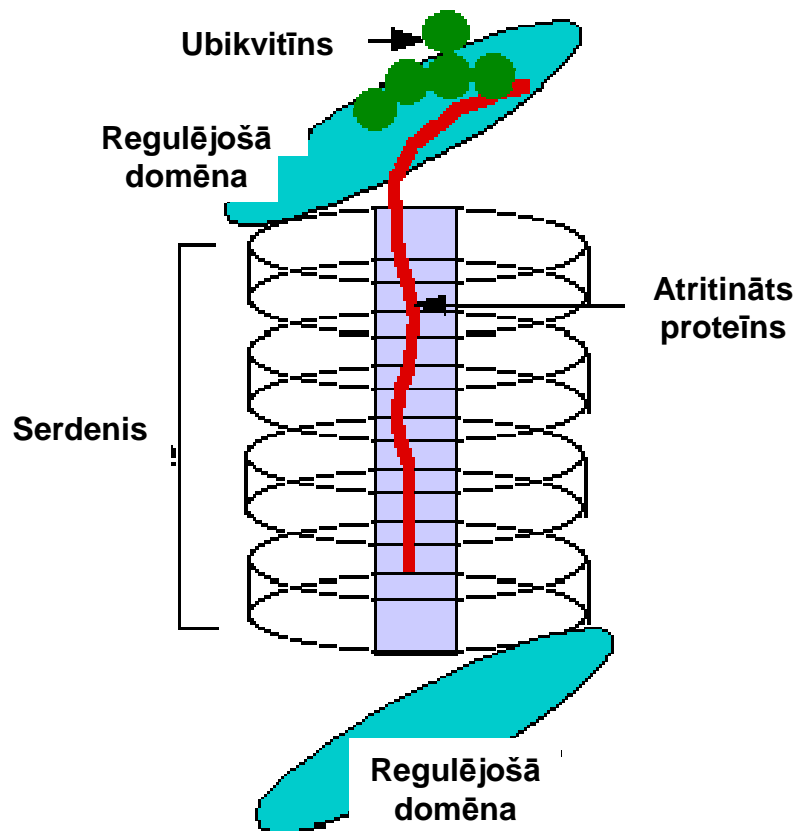


Adaptīvo imūnreakciju organizācija un vadība

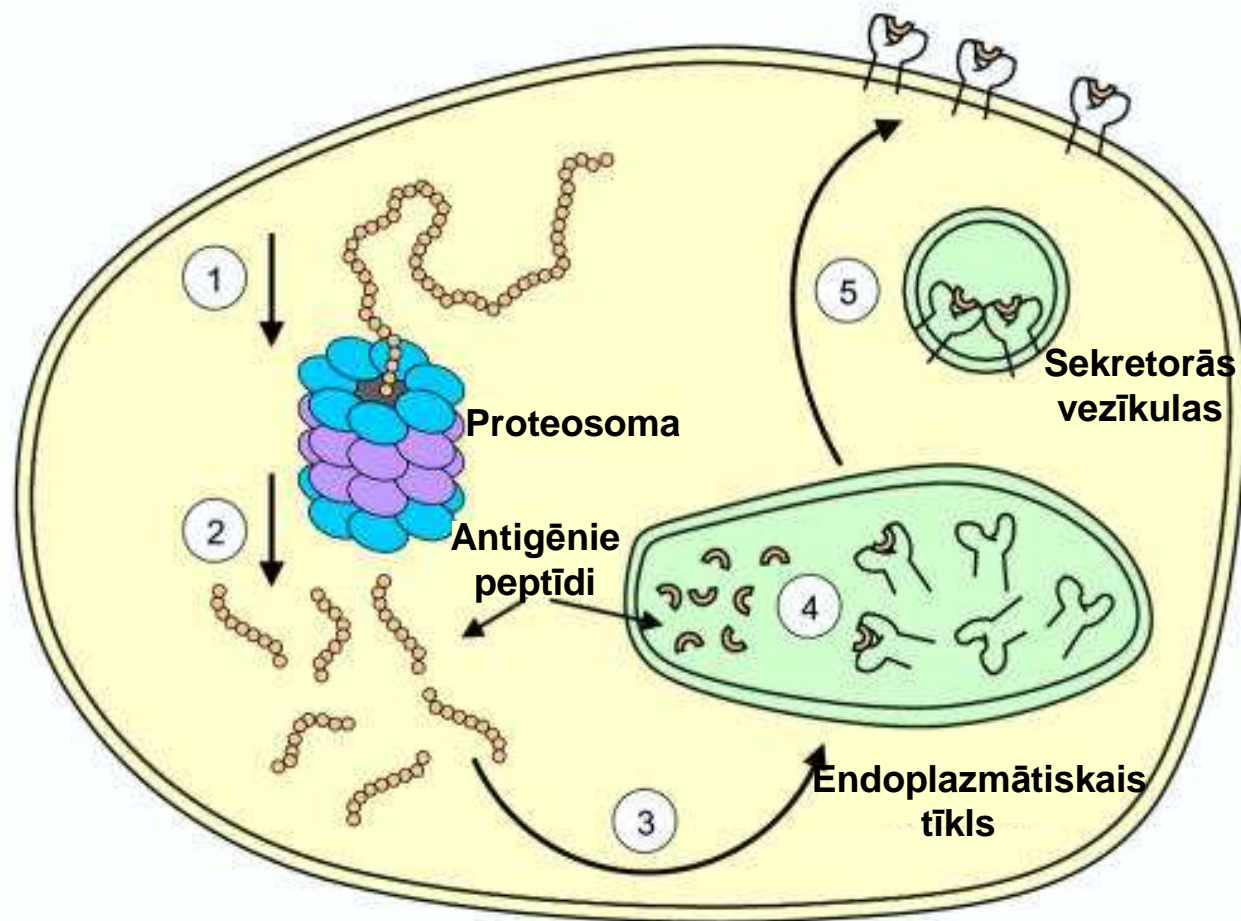
Specifiskās imūnreakcijas secīgas norises

- Imūnatbildes **aferentā** fāze:
 - antigēnā materiāla sagūstīšana un procesēšana;
 - APŠ migrācija;
 - antigēna prezentēšana;
 - klonu selekcija = klonu progenitoru aktivācija;
- Imūnatbildes **eferentā** fāze:
 - klonu proliferācija
 - nobriedušu T_h limfocītu loma imūnatbildes taktikas izvēlē;
 - limfocītu migrācija;
 - humorālā imūnatbilde;
 - cellulārā imūnatbilde

Proteasomu-ubikvitīna sistēma

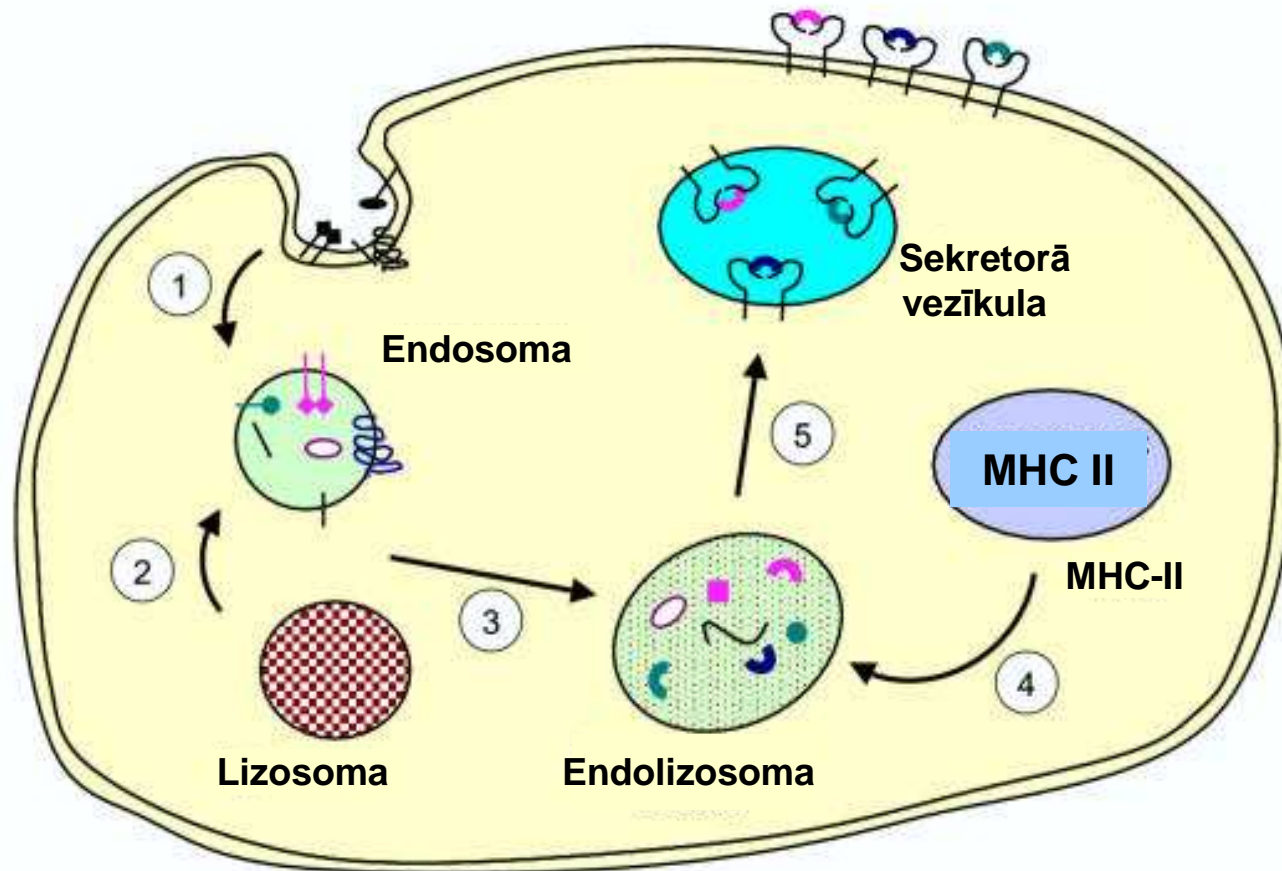


Endogēnu antigēnu procesēšana un prezentēšana saiknē ar MHC I antigēnu



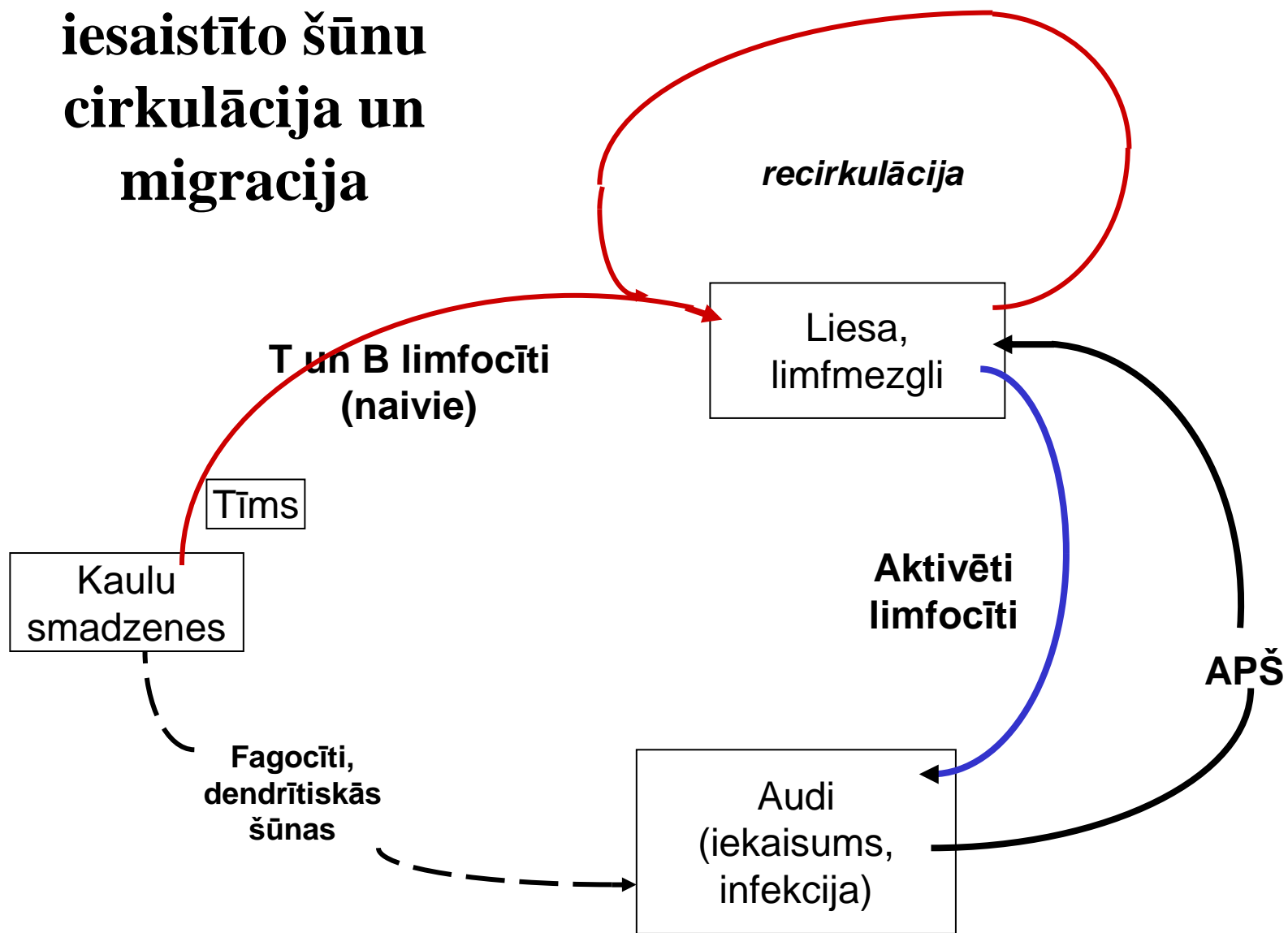
- 1 – proteīnu transports uz proteosomu;
- 2 – proteosomāla degradācija;
- 3 – antigēno peptīda fragmentu procesēšana un
- 4 – pievienošana MHC I proteīniem;
- 5 – Ag-MHC I kompleksu transports un izbīdīšana membrānā.

Ekzogēno antigēnu procesēšana un prezentēšana saiknē ar MHC II antigēnu

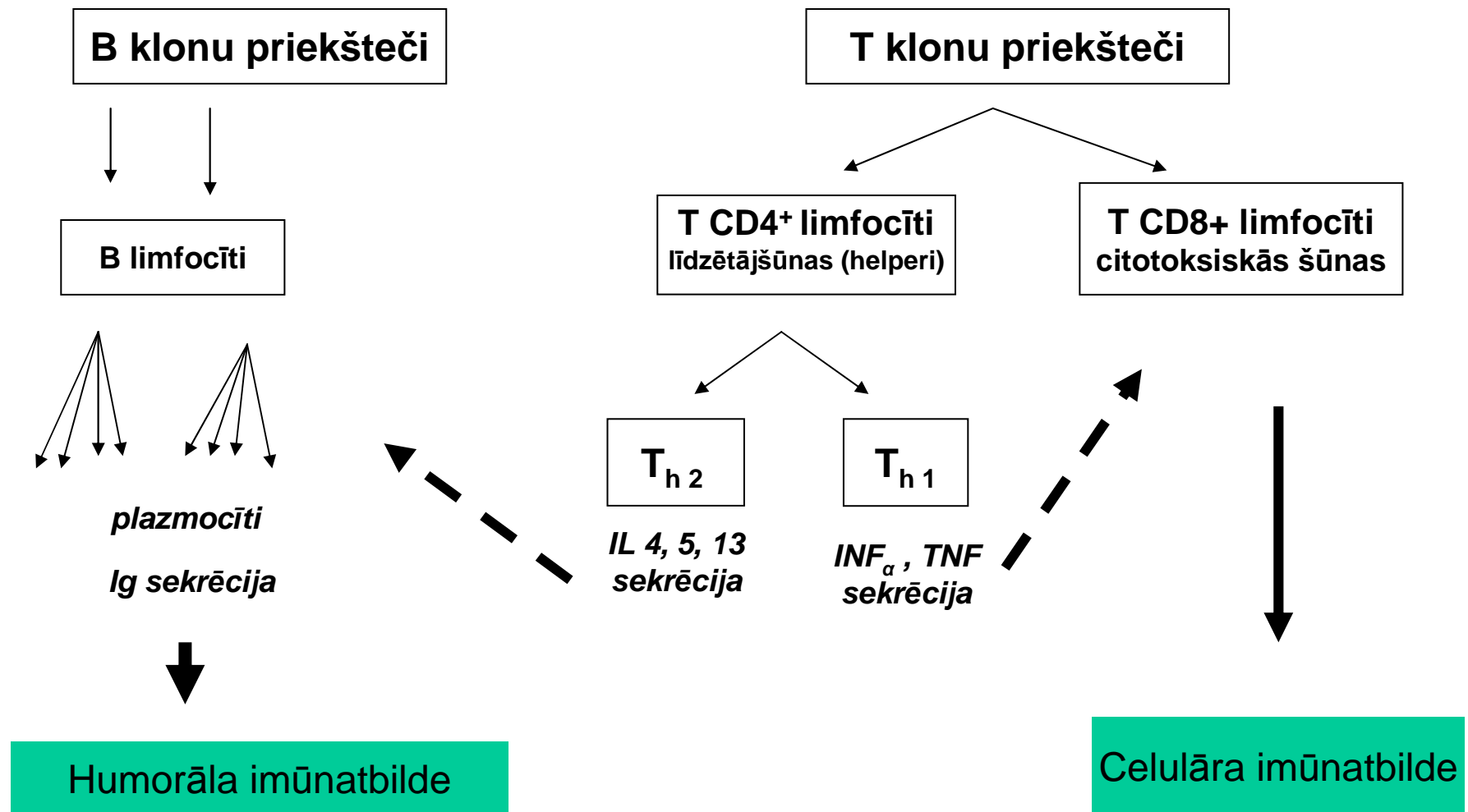


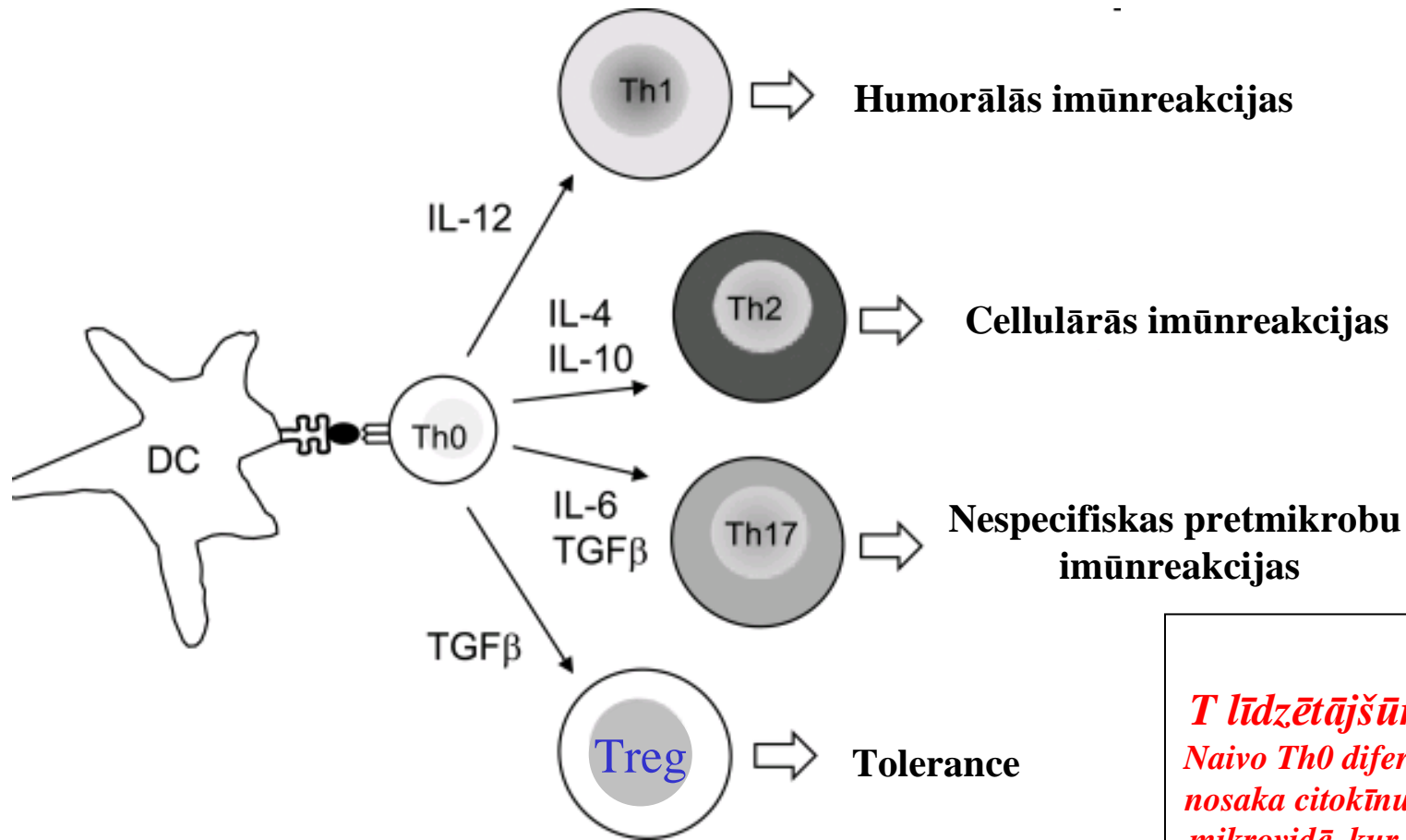
- 1 – antigēnā materiāa endocitoze;
- 2, 3 – endolizosomu veidošana;
- 4 – MHCII proteīnu veidošana un transports;
- 5 – Ag-MHCII kompleksu procesēšana un izbīdīšana membrānā.

Imūnreakcijās iesaistīto šūnu cirkulācija un migrācija



Limfocītu diferenciācija



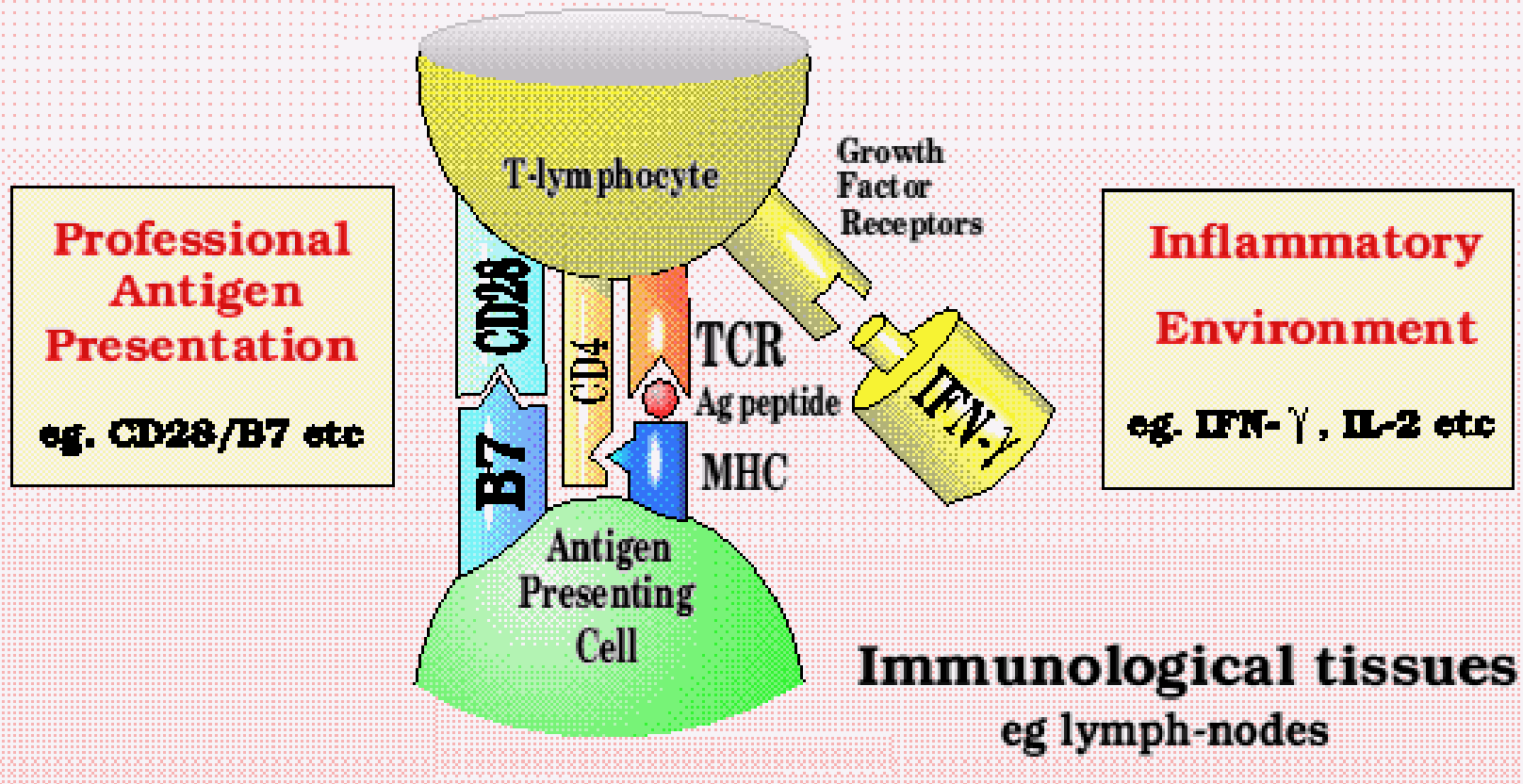


*T līdzētājšūnu difereciācija
Naivo Th0 diferenciacijas virzienu
nosaka citokīnu repertuārs lokālajā
mikrovidē, kur dendrītiskā šūna
prezentē antigēnu Th0 šūnai.*

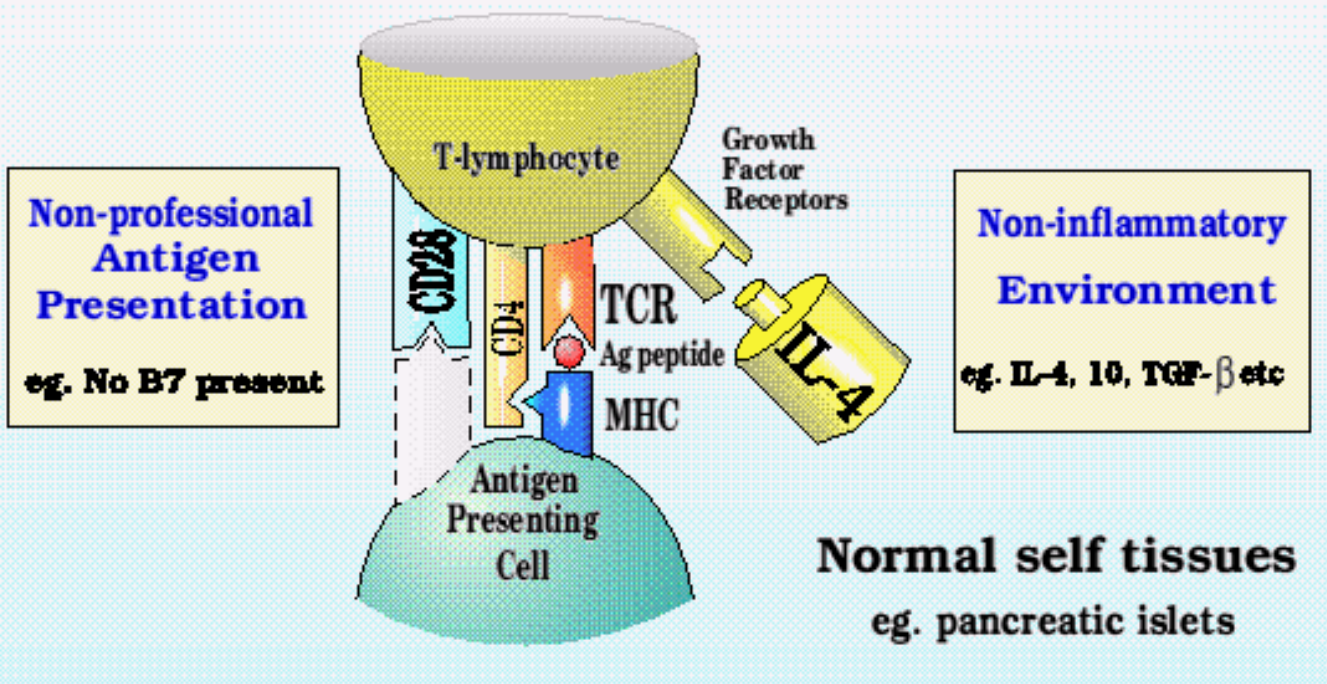
Treg ir patstāvīga līdzētājšūnu populācija T CD4⁺ CD25⁺ CD95⁺ GITR⁺ Foxp3⁺

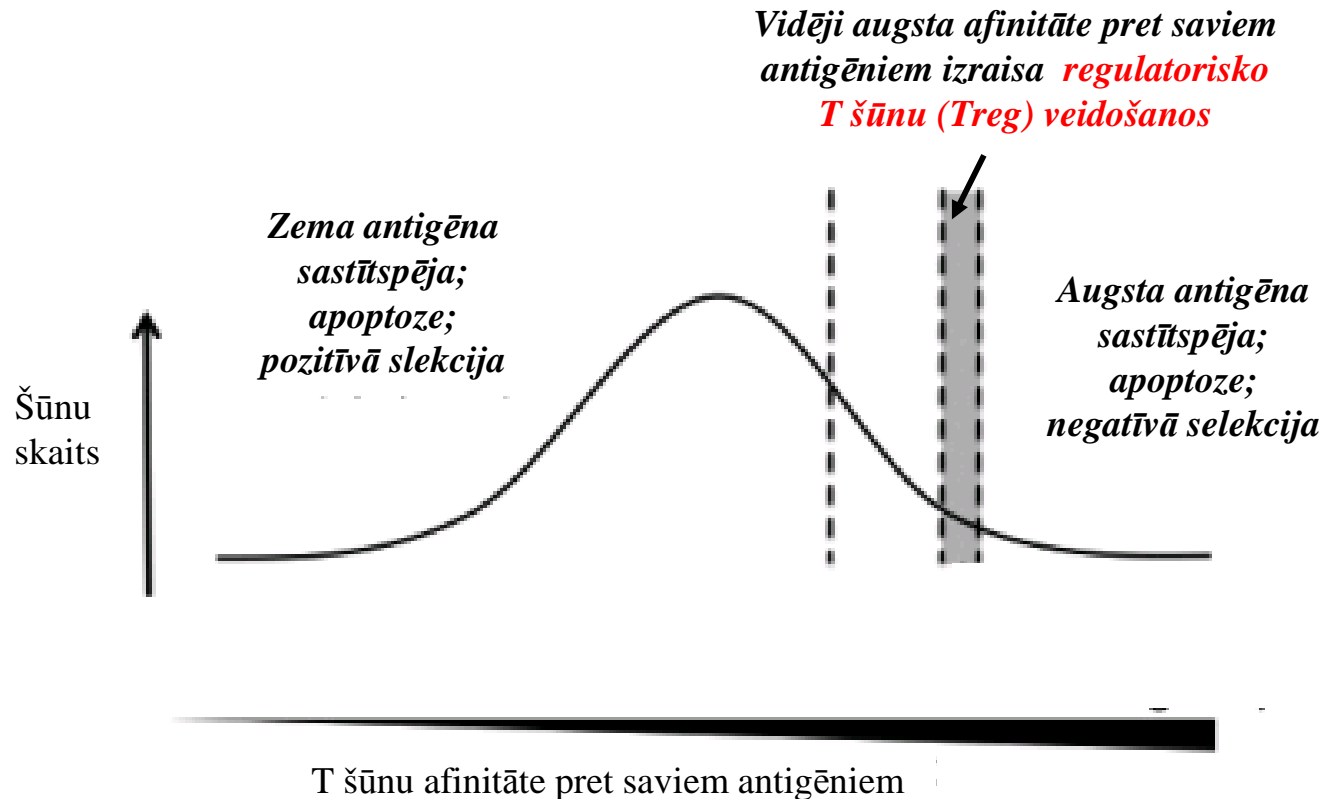
(1 – 3% no visām CD4⁺ Th-šūnām; specifiskie marķeri ir:
 CD25 - IL-2 receptors, CD95 - apoptisku signālu receptors,
 GITR - glikokortikoīdu inducētā TNF receptors,
 Foxp3 – ļoti specifisks kā naturālo, tā adaptīvi inducēto
 Treg šūnu marķeris.

"Non-self" : activation



"Self" : tolerance

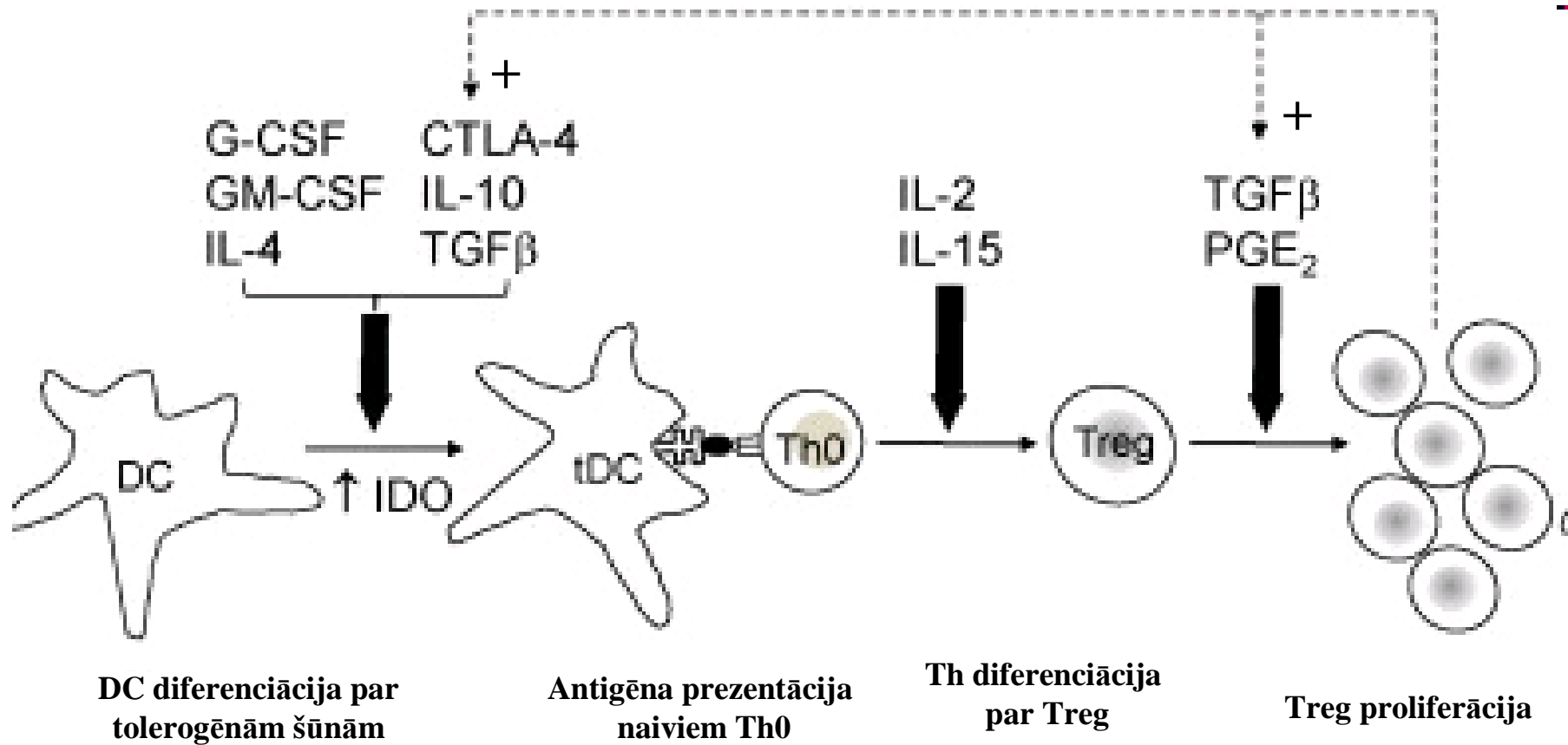




Tīmusā Treg veidojas selekcijas rezultātā:

apoptiski iet bojā T šūnas, kuru TCR vāji identificē un recipē tīmusa epitelocītu prezentētos MHC antigēnus (pozitīvā selekcija), apoptiski iet bojā arī T šūnas, kurām ir augsta reaktivitāte pret “saviem” antigēniem (negatīvā selekcija).

T limfocīti, kuru afinitāte ir pārāk augsta lai izraisītu pozitīvās selekcijas apoptozi, bet pārāk zema, lai darbotos negatīvās selekcijas apoptoze, diferencējas par Treg.

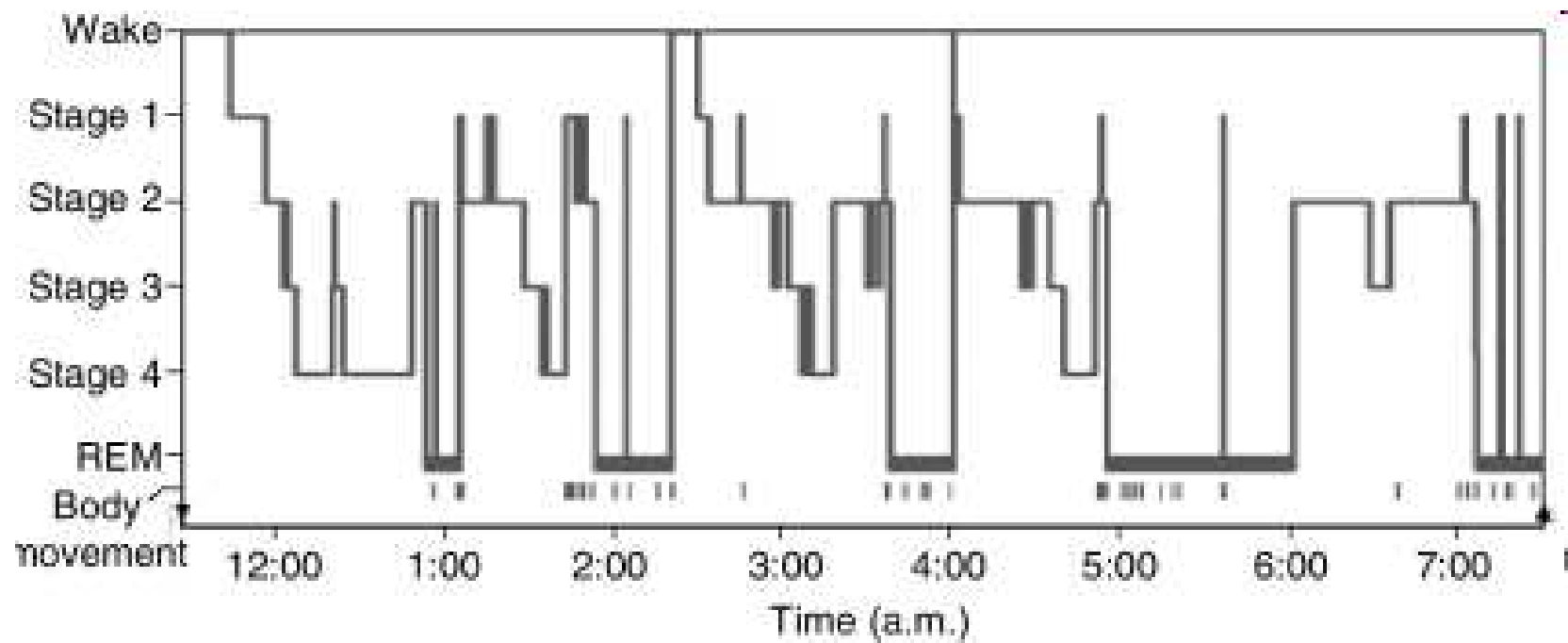


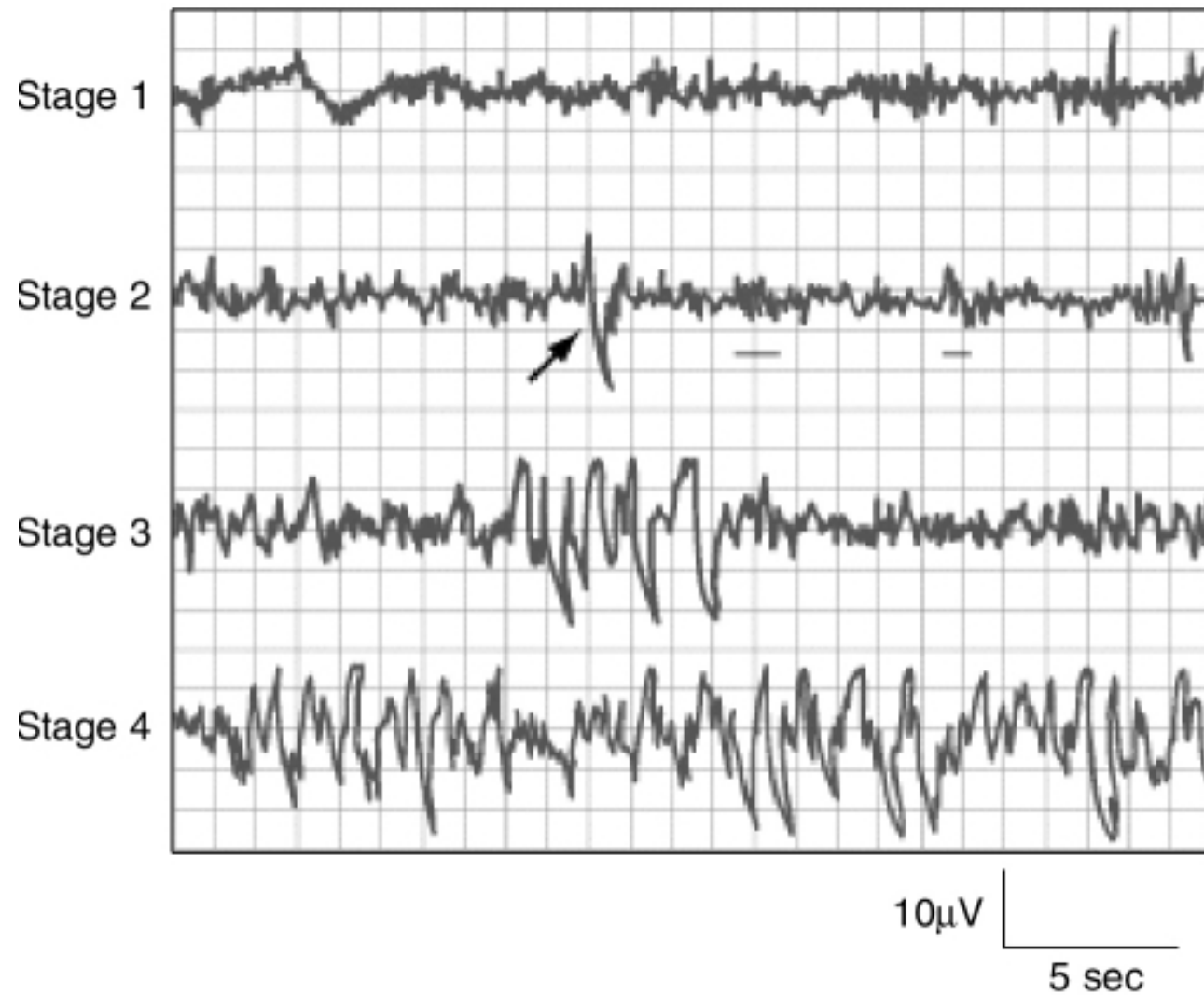
Citokīnu un vides faktoru nozīme tolerogēno dendrītisko šūnu (tDC) aktivācijā

Robertson S et al., *Activating T regulatory cells for tolerance in early pregnancy — the contribution of seminal fluid*

J Reproduct Immunol, 2009, 83, 1-2:109-116.

Miega/nomoda un cirkadiānās periodikas ietekme uz imūnfunkcijām





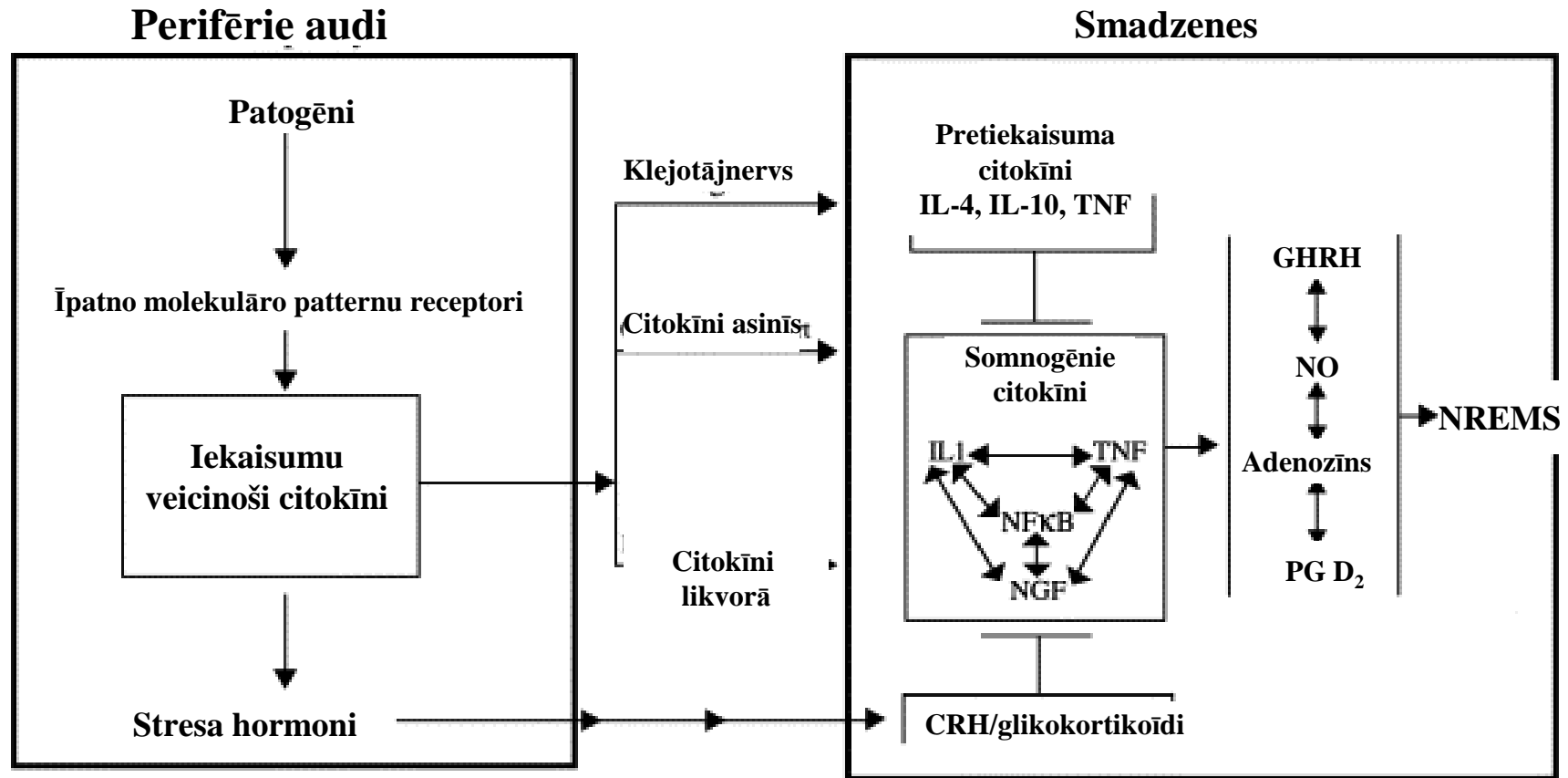
Characteristic EEG activity of each of the four stages of NREM sleep. NOTE: In stage 2, the arrow indicates a K-complex, and the underlining shows two sleep spindles.

Miega/nomoda un cirkadiānās periodikas vadības sistēmas būtiski ietekmē imūnfunkcijas

- Miega/nomoda un cirkadiānās periodikas vadības sistēmas būtiski ietekmē imūnfunkcijas
- Tūlīt pēc iemigšanas pieaug nediferencēto T-šūnu skaits un iekaisumu veicinošo citokīnu koncentrācijas, kamēr efektoro imūnšūnu (piem., citotoksisko NK) skaits un pretiekaisuma citokīnu koncentrācijas vislielākās ir nomodā dienu vidū.
- Miegā stimulē T šūnu ekstravazāciju un pārdali starp limfmezgliem; miegā stimulē IL-12 līdzdalību APŠ un Th līdzētājšūnu komunikācijās
- Uzskatāms eksperimentāls fakts: miegā pēc (prethepatīta A) vakcinācijas ir lielāks antigēnspecifisko Th šūnu skaita un antivielu koncentrācijas pieaugums, nekā nomodā
- Šie efekti saistīti g.k. ar lēno viļņu miegu, paaugstinātu augšanas hormona un prolaktīna līmeni, relatīvi zemās kortizola un kateholamīnu koncentrācijām

- Akūtu infekciju pavada pagarināts SWS (NREMS) miegs un saīsināti REM-sleep periodi
- Miegs spēcina imūnaizsardzību:
 - infekcijas gadījumā paaugstināta miegainība,
 - miega deficīts vājina imūnaizsardzību
- Miegā, salīdzinot ar nomodu, ievērojami pieaug **cellulāro imnitāti** stimulējošā IL-2, kā arī IFN γ produkcija, bet monocītu sekretēto (iedzimto imunreakciju stimulējošo) IL-1, IL-6 un TNF α produkcija nemainās
- Miegs stimulē T šūnu ekstravazāciju un pārdali starp limfmezgliem; miegs stimulē IL-12 līdzdalību APS un Th līdzētājšūnu komunikācijās

Citokīnu dalība miega regulācijā

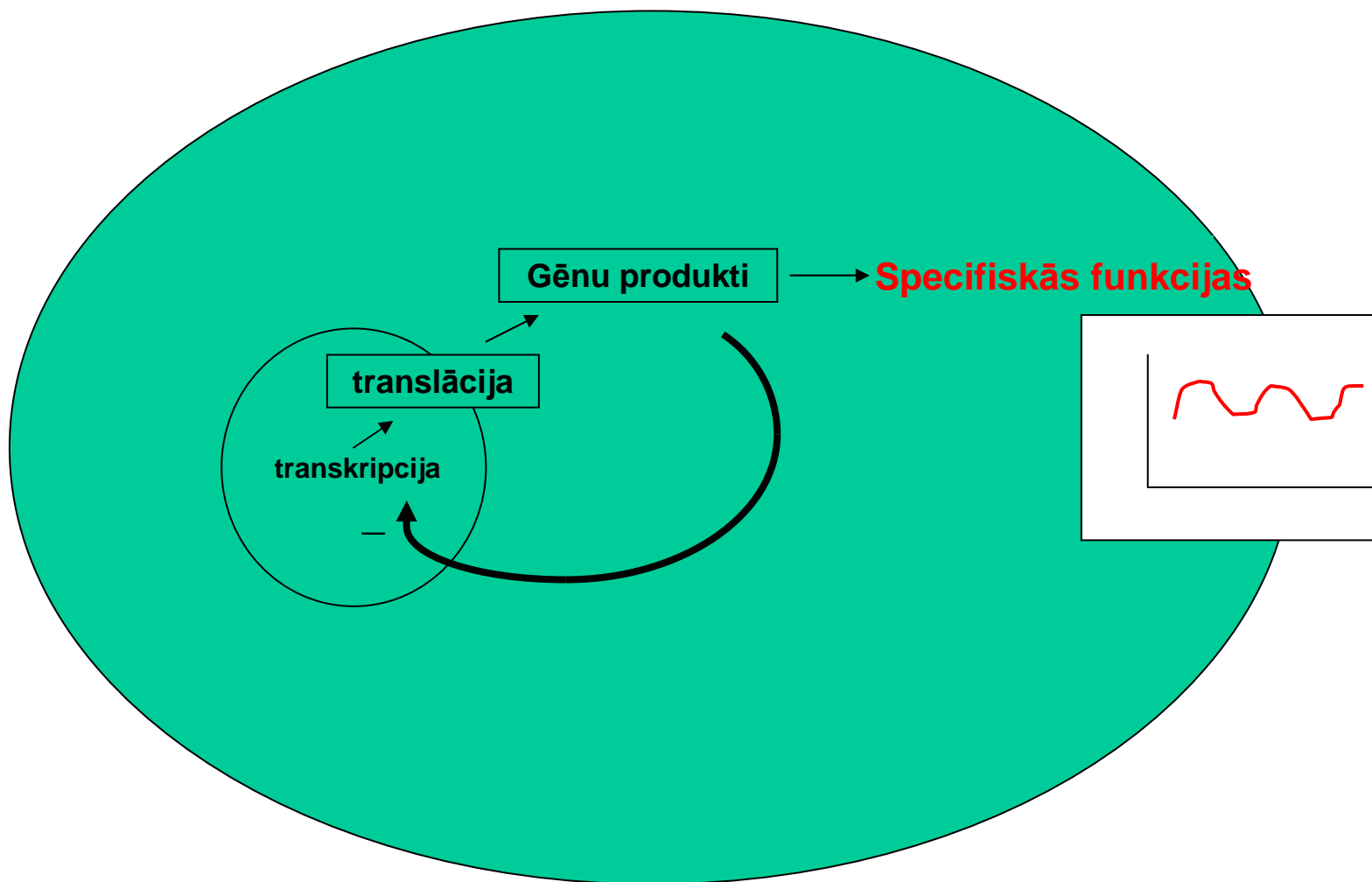


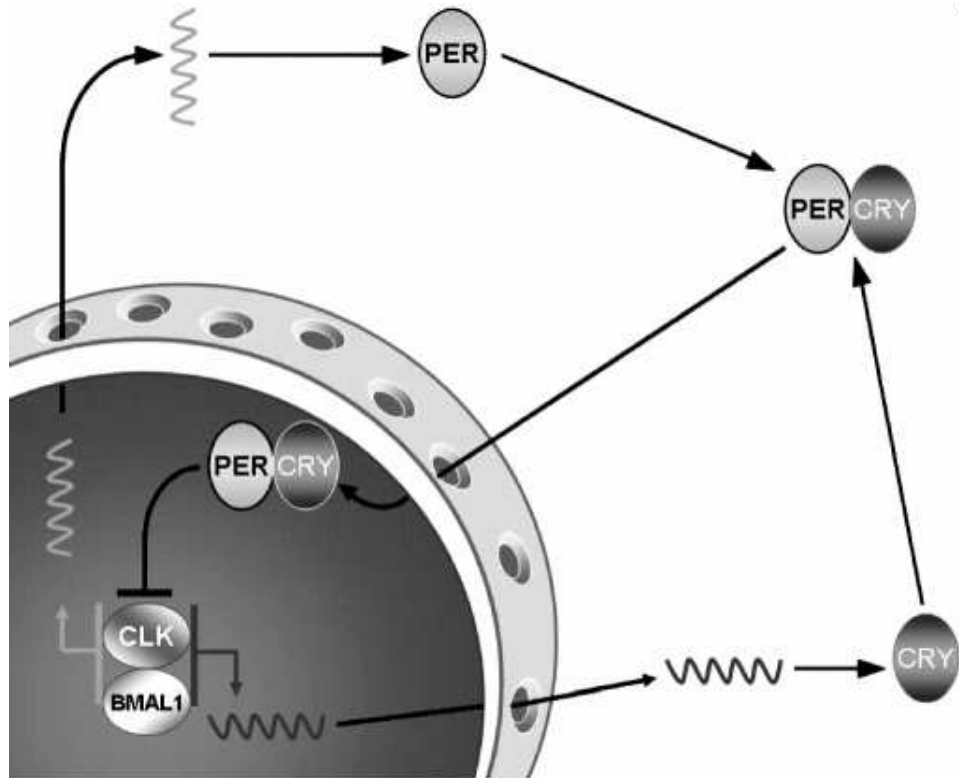
Mikrobu infekcija perifēros audos provocē iekaisumu un smadzenes sasniedz iekaisumu veicinošie citokīni IL-1, TNF u.c., kuriem ir somnogēns efekts (pagarina NREMS); vienlaikus paaugstinās stresa hormonu produkcija.

Somnogēno citokīnu produkciju ierobežo smadzeņu producētie pretiekaisuma citokīni IL-4, 10, TNF un stresa hormoni.



Negatīvas atgriezeniskās saites loma periodisku fluktuāciju izcelsmē



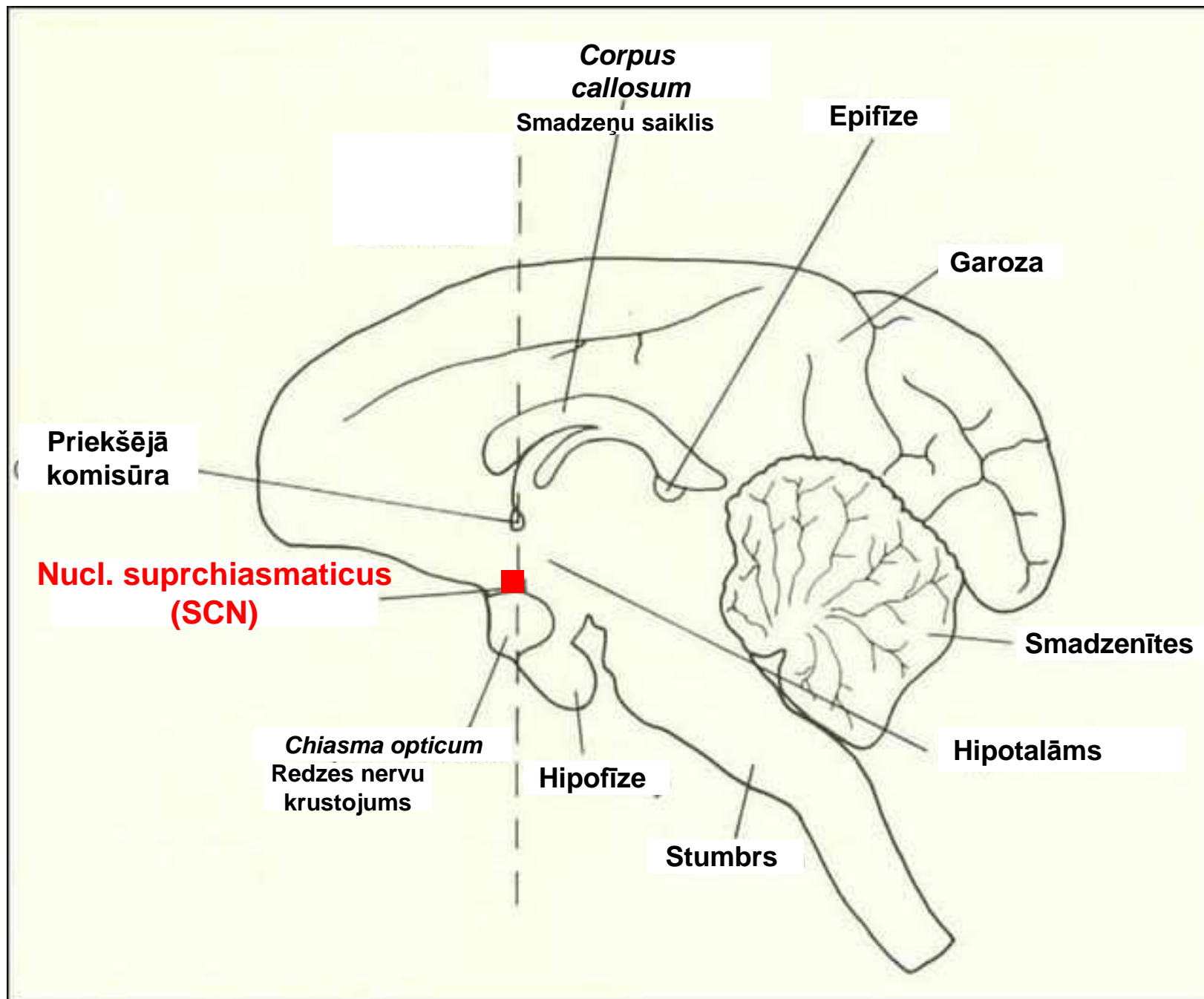


Many other genes are also regulated by Clock and Bmal1, and these genes cycle in this way in many tissues in the body, giving rise to daily patterns of activity. These rhythmically expressed genes contribute to many aspects of cellular function, including glucose and lipid metabolism, signal transduction, secretion, oxidative metabolism, and many others, suggesting the importance of the circadian system in many central aspects of life.

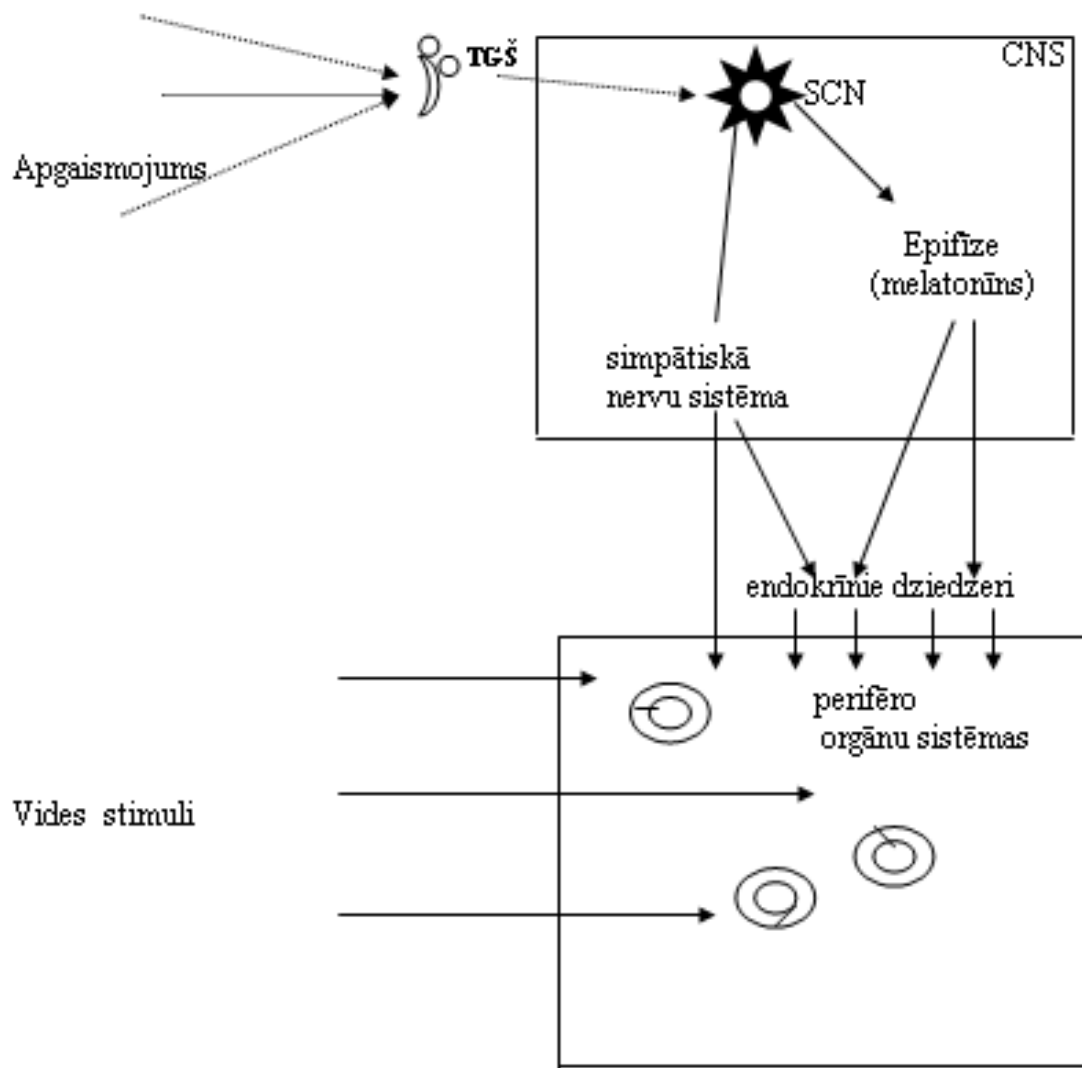
Molecular mechanisms underlying the activity of the circadian clock.

NOTE: The activation and deactivation of *Period* and *Cryptochrome* protein production is the basis of a negative-feedback loop that controls the ~24-hour cycle time of circadian clocks. Thus, the ability of the *Period* and *Cryptochrome* proteins to modulate their own production allows the system to self-regulate.

In mammals, two proteins, Clock and Bmal1, bind together and move into the nucleus of the cell, where they bind to specific sites in the DNA that activate specific genes ([Figure 2-4](#)). Among the genes that they activate are *Period* and *Cryptochrome*. The products of these genes also move back into the nucleus, where they disrupt the binding of Clock and Bmal1 to the DNA, thus inhibiting their own synthesis. This results in a rising and falling pattern of expression of the *Period* and *Cryptochrome* gene products with a periodicity that is very close to 24 hours.



Diennakts ritmu endogēnā izcelsme



Melatonīns –

serotonīna metabolisma produkts; veidojas epifīzē.

- vada hipotalāma SCN
- provocē miegu
- mitohondriālas izcelsmes melatonīns ir spēcīgs antioksidants:
 - 2x efektīvāk kā E vitamīns sargā membrānas no lipīdu peroksidācijas,
 - 5x efektīvāk kā glutatiāns neitralizē hidroksīla radikālu;
- stimulē dabiskās galētājšūnas, T-līdzētājšūnas, monocītus, kavē tīmus involūciju, novecojot
- kavē vēža šūnu proliferāciju un metastazēšanos

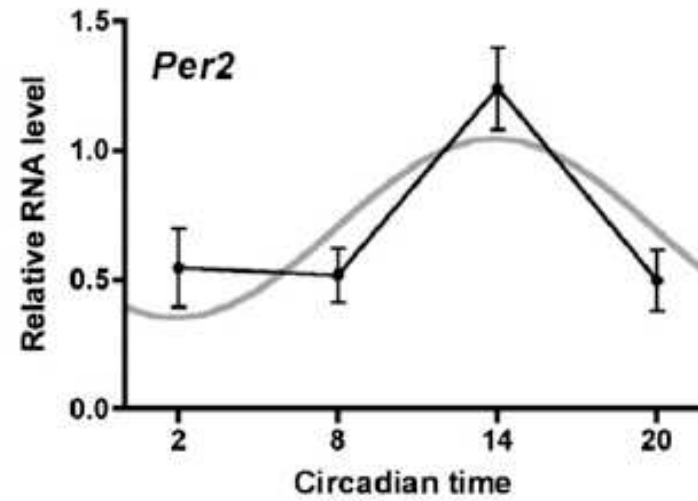
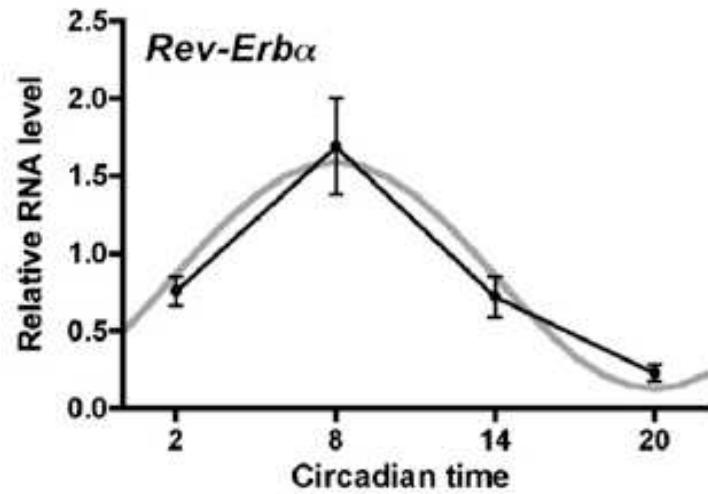
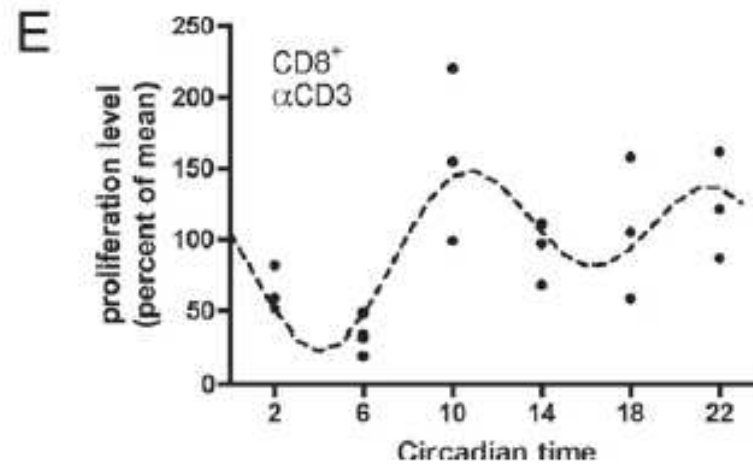
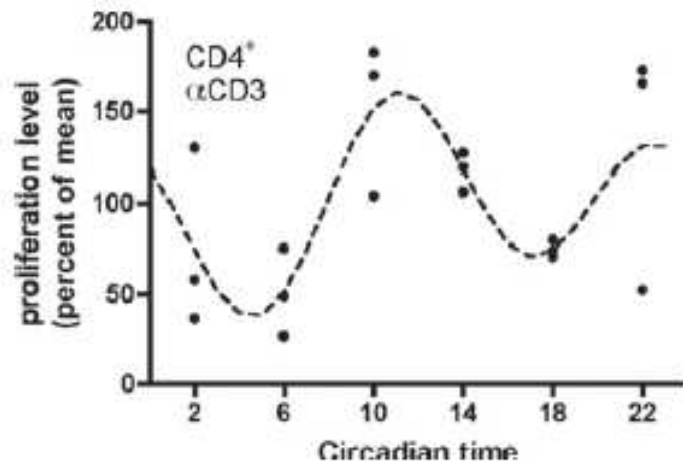


FIGURE 1. Clock genes are rhythmically expressed in LNs and show similar expression in inguinal and brachial LNs. A, LNs were taken from mice in DD at the indicated CT. *Rev-Erbα* and *Per2* RNA levels were analyzed in samples from individual mice by quantitative PCR, relative to β -actin. $n = 4$ mice



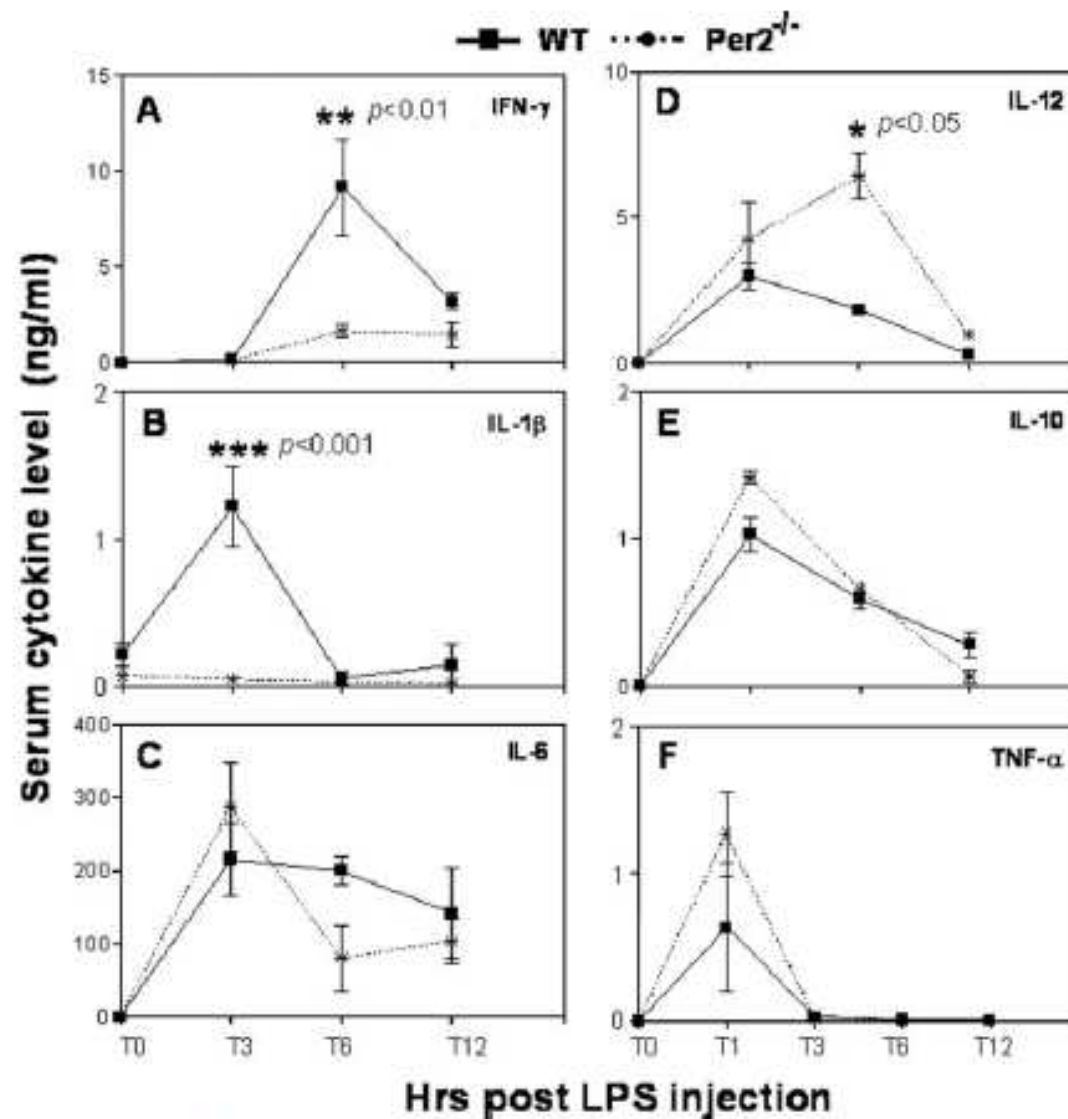
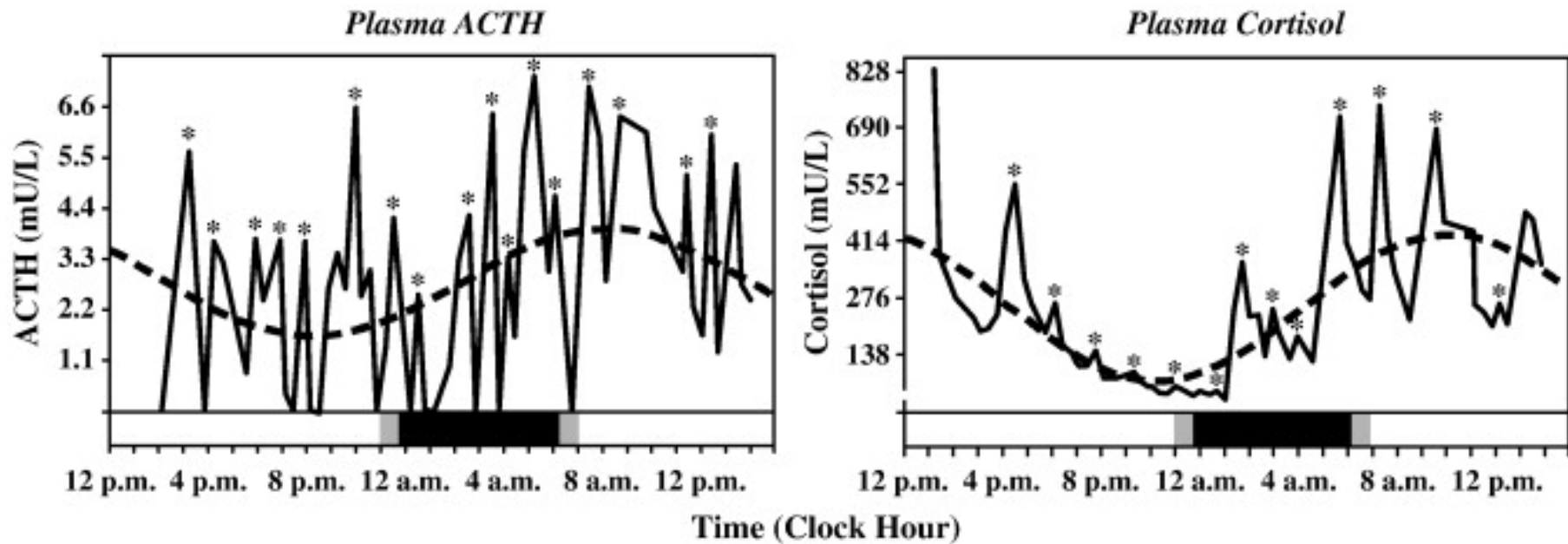
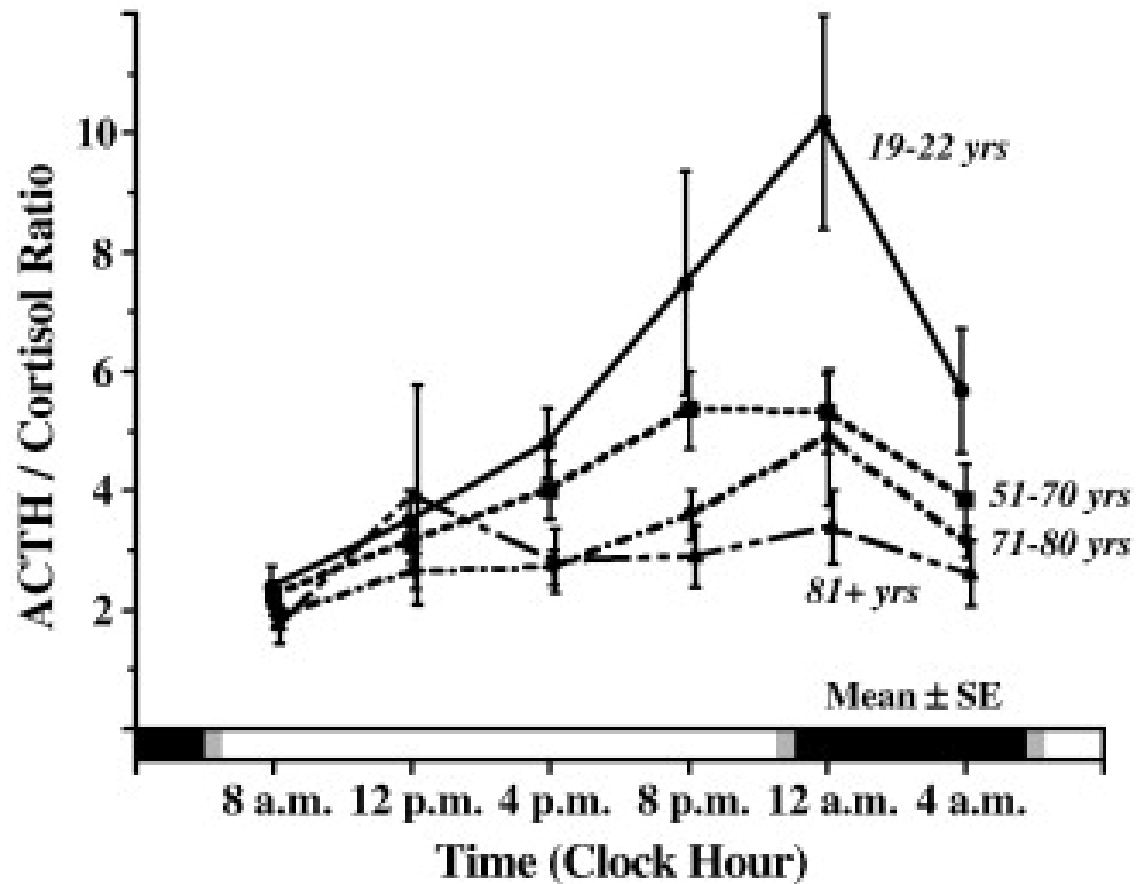


FIG. 2. Serum cytokine levels after LPS injection in vivo. Wild-type (WT) and *Per2*^{-/-} mice were injected i.p. with 25 mg/kg LPS. Five mice were sacrificed at each time point (1, 3, 6, and 12 h) after LPS challenge, and serum cytokine levels were measured from 100 μ l serum by ELISA. ANOVA was used for multigroup comparisons, followed by Tukey's multiple-comparison test if ANOVA showed a significant difference. T, time (in hours).



Pulsatile and circadian variations of ACTH and cortisol in the same samples collected in 20-minute intervals over a 24-hour span in a clinically healthy young adult American woman. The episodic (pulsatile) secretion is superimposed upon and modulated by the circadian rhythm. Increased peak height during late night and early morning hours leads to circadian variations in hormone concentrations. Peaks identified by the cluster program of Veldhuis and Johnson, [220] are marked by an \square . Not all ACTH pulses are followed by a comparable rise in plasma cortisol indicating a circadian susceptibility cycle to ACTH leading to the characteristic “quiet period” of the adrenal in the evening and early night hours.



ACTH/Cortisol ratio in clinically healthy, diurnally active subjects of different ages (19–22 years, $N = 43$; 51–70 years $N = 74$; 71–80 years, $N = 161$; 81 + years, $N = 90$). ACTH and cortisol measured in the same samples collected at 4 h intervals. In young adults, the amount of ACTH linked to a unit of cortisol produced is high in the evening and early night hours at the daily low in adrenal response (“quiet period”). In the elderly, this circadian variation is less or disappears, the adrenal apparently responding throughout the 24-h span to lower ACTH plasma concentration.