

A 3D illustration of an immune response. Several large, blue, bumpy spherical cells (likely macrophages or dendritic cells) are shown. They are covered with red Y-shaped molecules (antibodies) that are bound to small, colorful, irregularly shaped particles (antigens). The background is a light blue gradient. A central semi-transparent box contains the word 'ANTIGENI' in bold black letters.

ANTIGENI

Dr. sc. Dyana Odeh, *spec. kontrole i sigurnosti hrane*

ANTIGENI

- složene molekule što ih imunosni sustav prepoznaje kao tuđe
- bilo koja tvar koja zadovoljava dva različita imunosna svojstva:
 - **imunogenično** svojstvo
 - **antigenično** svojstvo

IMUNOGENIČNA MOLEKULA

- može potaknuti specifičnu humoralnu ili staničnu imunoreakciju
- to uključuje:
 - aktivaciju B-limfocita
 - aktivaciju T-limfocita
 - proizvodnju protutijela
 - stvaranje memorijskih stanica

➡ ***Imunogenična molekula*** = molekula koja izaziva imunosnu reakciju

Svi imunogeni su antigeni, ali nisu svi antigeni imunogeni!!!

ANTIGENIČNA MOLEKULA

- može se vezati za proizvode ili receptore imunosnog sustava, kao što su:
 - protutijela (Ig)
 - B-stanični receptori (BCR)
 - T-stanični receptori (TCR)
 - MHC molekule

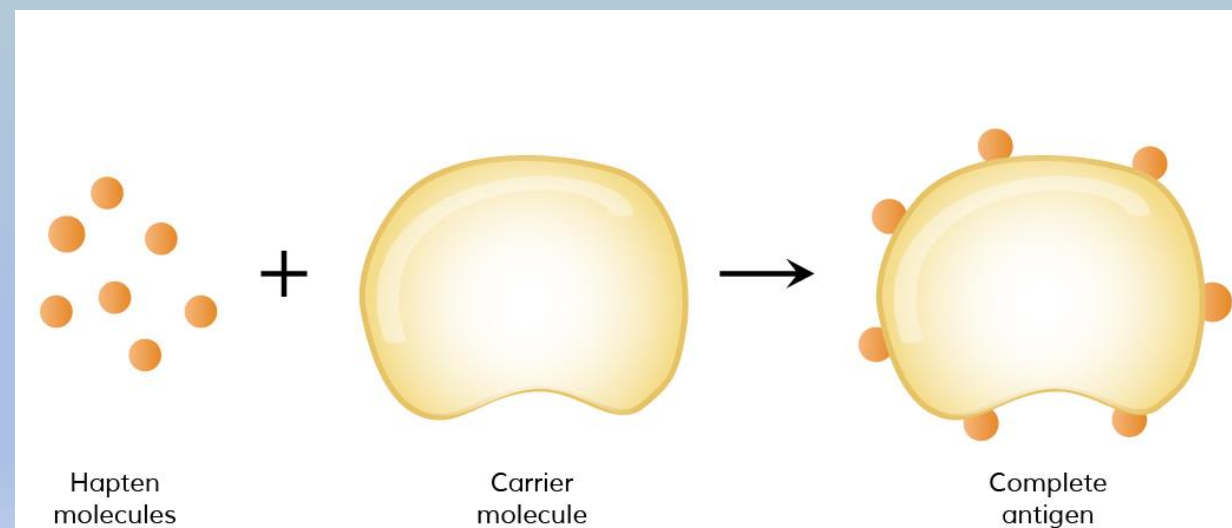
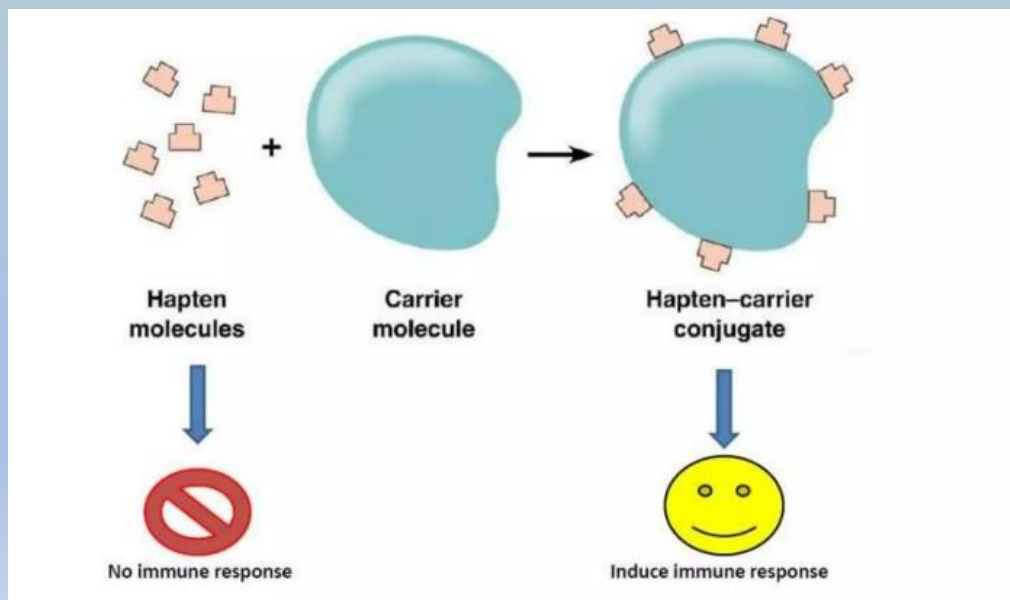
➡ ***Antigenična molekula*** = molekula koja se može prepoznati i vezati

Antigenična molekula NE mora izazvati imunosni odgovor!!!

Primjer: Hapteni – vezat će se za protutijela, ali bez nosača ne izazivaju imunosni odgovor.

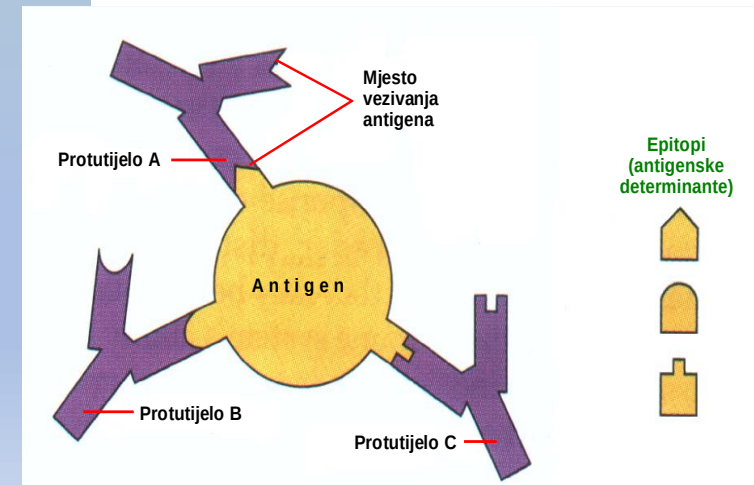
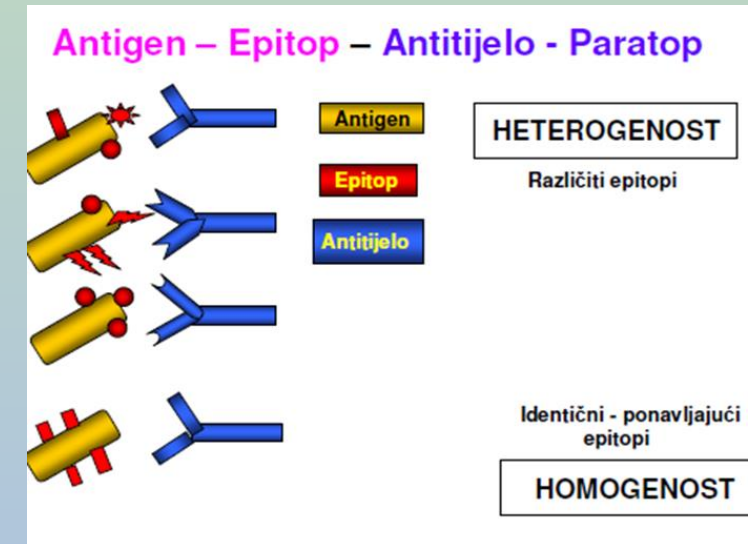
HAPTENI

- male molekule koje same ne mogu izazvati imunosni odgovor, ali mogu postati imunogene kada se vežu za nosač (protein)
- primjeri: dinitrofenol (DNP), pikril-klorid, penicilin
- kompleks hapten-nosač → nosač nema pasivnu ulogu
- nosač → T limfociti; hapten → B limfociti



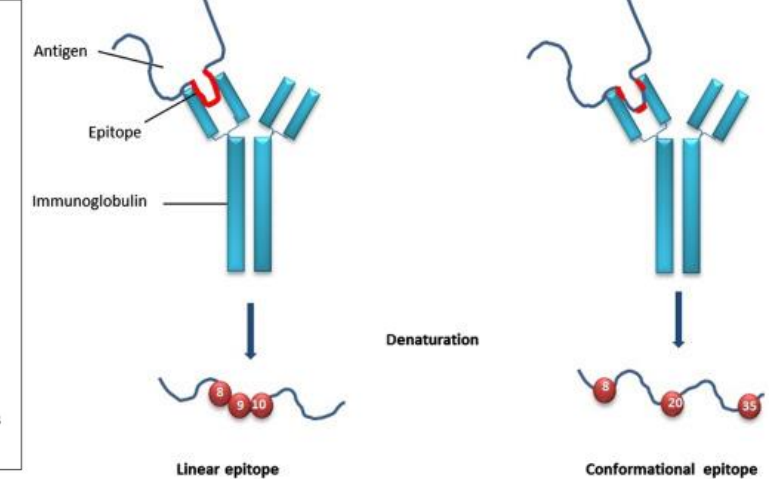
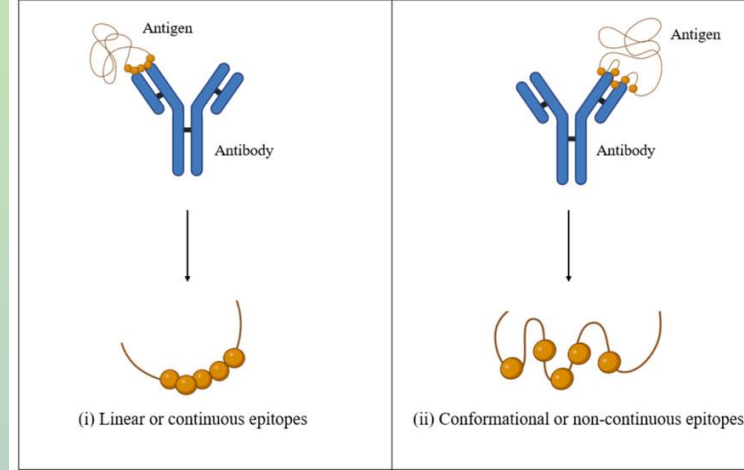
Antigenske determinante ili epitopi

- dijelovi antigena što ih prepoznaju specifična protutijela ili specifični limfocitni receptori (BCR, TCR)
- broj epitopa određuje antigensku valenciju
- broj epitopa ovisi o veličini molekule i njenoj složenosti
- različiti antigeni mogu imati više različitih epitopa
- specifičnost epitopa određena:
 - slijedom građevnih jedinica
 - prostornom konformacijom



Tipovi epitopa

- prema prirodi strukture:

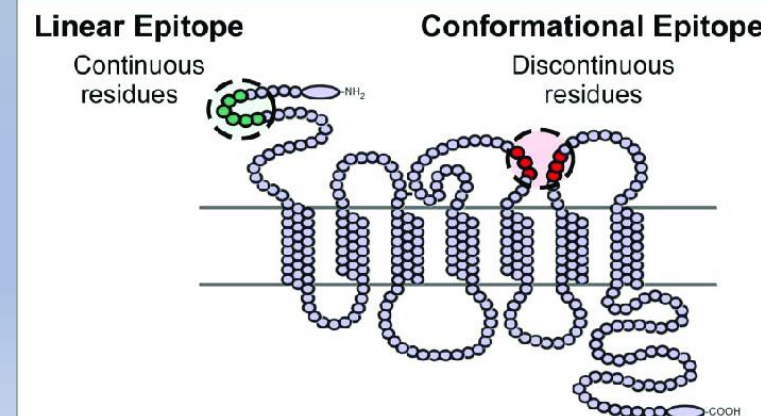
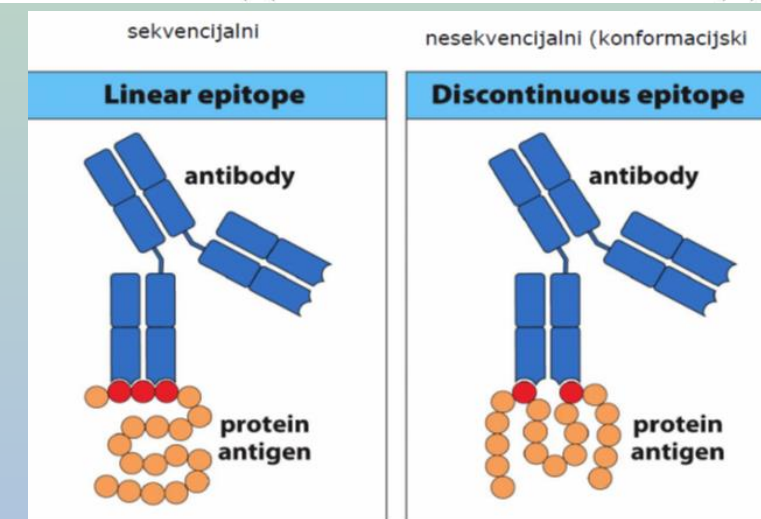


➤ linearni (sekvencijski) epitopi

- linearni slijed aminokiselina u polipeptidnom lancu
- mogu ih prepoznati: protutijela, B-stanični receptori, T-stanični receptori

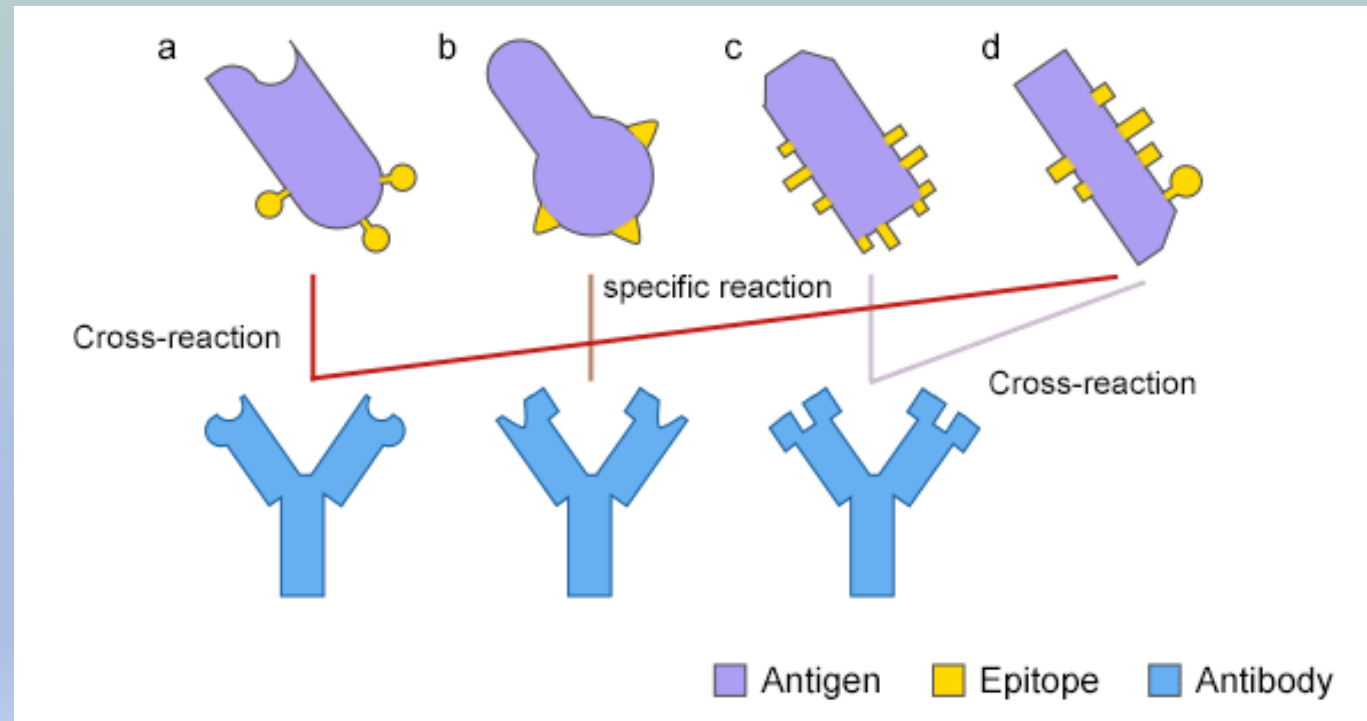
➤ konformacijski (nesekvencijski) epitopi

- nastaju od trodimenzionalne strukture proteina
- vežu ih protutijela i B-stanični receptori
- gube se denaturacijom



Križna reakcija (križna reaktivnost)

- protutijelo ili T-stanični receptor prepoznaje i veže različite antigene, jer oni nose zajedničke ili slične epitopske strukture



Kompeticija antigena

- pojava u kojoj prisutnost jednog antigena umanjuje, potiskuje ili potpuno sprječava imunosni odgovor prema drugom antigen
- tri specifične vrste kompeticije antigena:
 1. intermolekularna
 - dva ili više različita antigena se istovremeno natječu za pokretanje imunosnog odgovora
 2. intramolekularna
 - različiti epitopi unutar iste molekule antigena međusobno kompetiraju za obradu, prezentaciju ili vezanje B-stanica
 - takvi epitopi zauzimaju većinu prezentacijskih mjesta i određuju imunodominantni odgovor (*imunodominantni epitopi*)
 3. sekvencijska
 - redoslijed i vrijeme unosa antigena određuju snagu imunosnog odgovora
 - antigen unesen prvi ima prednost i može potisnuti odgovor na antigen unesen kasnije, čak i ako su oba prisutna

PODJELA ANTIGENA

- prema podrijetlu:

- **egzogeni antigeni**

- ulaze u organizam iz okoliša
- bakterije, virusi, gljive i paraziti, alergeni (pelud, hrana)

- **endogeni antigeni**

- nastaju unutar vlastite stanice
- virusni proteini u inficiranim stanicama, tumorski neoantigeni, stanične komponente nakon oštećenja

- **autoantigeni**

- vlastiti antigen protiv kojeg organizam može razviti autoantitijela ili autoreaktivne T-stanice
- normalno su imunosno tolerantne

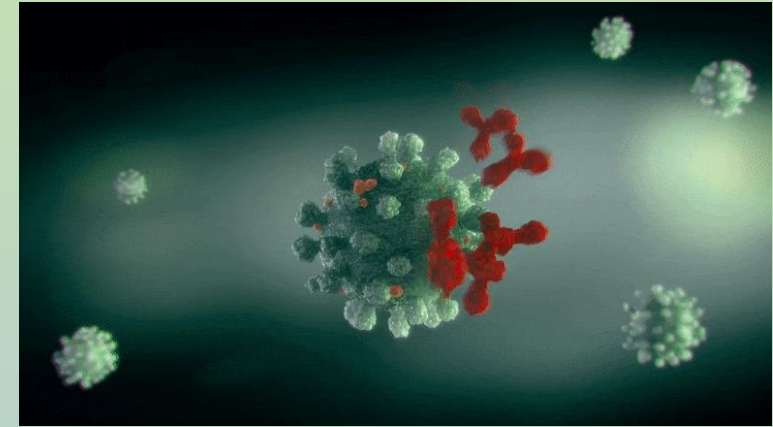
- **alogenični antigeni**

- antigeni koji potječu od druge jedinke iste vrste, ali genetski različite

- **ksenogenični antigeni**

- antigeni koji potječu iz organizma druge vrste

***ALERGENI**- antigeni koji izazivaju različite oblike alergijskih reakcija



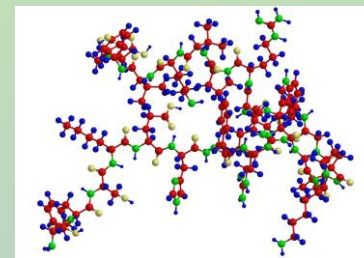
- **podjela prema načinu ulazaka u organizam:**

- **peroralni antigeni**
- **inhalacijski antigeni**
- **parenteralni antigeni**
- **perkutani (transkutani) antigeni**

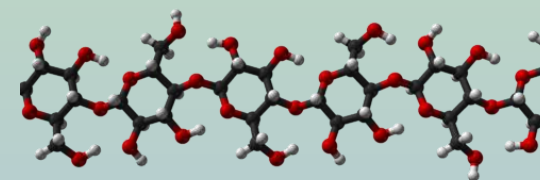


- prema kemijskim svojstvima:

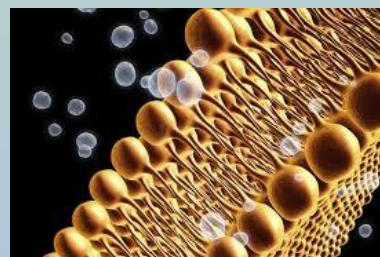
- **bjelančevine** (proteinski antigeni) - najbolji imunogeni



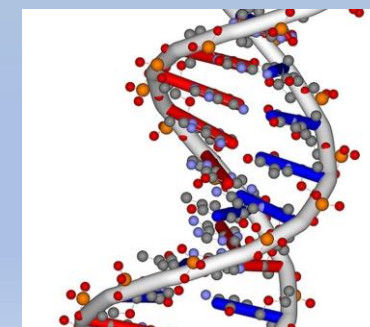
- **polisaharidi** – polisaharidi različitih mikroorganizama



- **lipidi** - slabije imunogeni



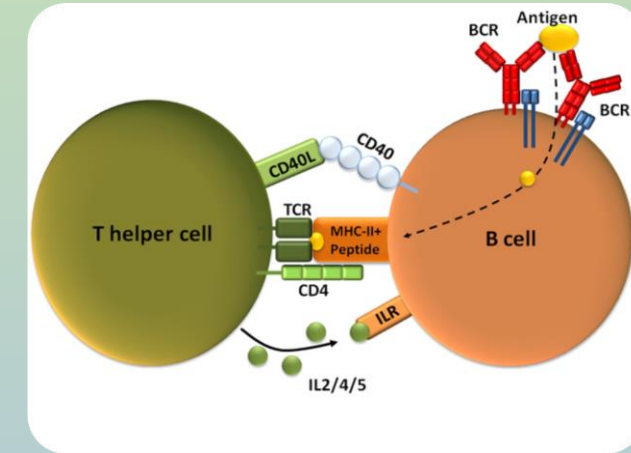
- **nukleinske kiseline** - obično neimunogene bez proteinskih komponenti



- prema funkciji u imunosnom odgovoru:

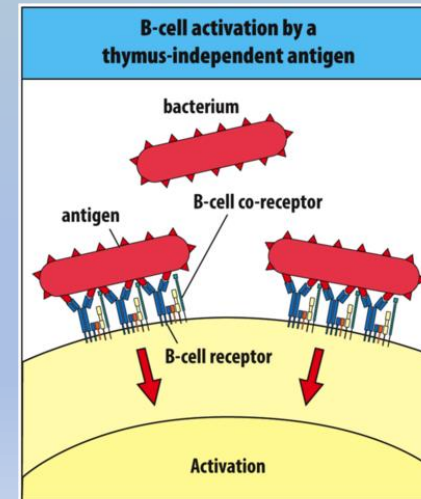
- **antigeni ovisni o timusu**

- antigeni koji za aktivaciju B-stanica zahtijevaju pomoć T-pomoćničkih stanica
- bakterijski toksini, virusni proteini (hemaglutinini, kapsidni proteini), konjugirani polisaharidi (polisaharid + protein nosač)
- veći imunosni odgovor i stvaranje memorije



- **antigeni neovisni o timusu**

- antigeni koji mogu direktno aktivirati B-stanice bez pomoći T-stanica
- polisaharidi, lipopolisaharidi, ponavljajući strukturalni motivi
- slabija imunosna memorija



- **premu načinu nastanka:**

- **prirodni antigeni**

- antigeni koji postoje u prirodi i nastaju spontano, bilo u organizmu ili u okolišu
- mogu biti egzogeni ili endogeni

- **umjetni antigeni**

- antigeni koji su namjerno stvoreni ili izolirani od prirodnog izvora radi istraživanja, dijagnostike ili imunizacije

- **sintetički antigeni**

- potpuno umjetni spojevi, stvoreni kemijskim sintezama ili *in vitro*, koji ne postoje u prirodi
- koriste za istraživanje imunosnih mehanizama ili razvoj novih cjepiva i terapija

ANTIGENI/IMUNOGENI

(prirodni, umjetni, sintetski)

IMUNOGENIČNOST

Čimbenici
koji se
odnose na
jedinku

uvjetovani
genskim
ustrojem
jedinke

IMUNOGENIČNOST

Čimbenici
koji se
odnose na
antigen

stupanj
različitosti

molekularna
masa

kemijska
građa i
složenost
molekule

dostupnost
predočnim
stanicama

ostali
čimbenici

Čimbenici koji se odnose na antigen

- **stupanj različitosti**

- što je stupanj nesrodnosti između davaoca i primaoca organa veći, antigeni davaoca bit će imunogeničniji

- **molekularna masa**

- veća molekularna masa → veća imunogeničnost

- **kemijska građa i složenost antigenske molekule**

- **dostupnost predočnim stanicama**

- B limfociti – prepoznaju neprerađene, topljive antigene
 - CD4+ T limfociti – prepoznaju peptidne epitope s molekulama MHC-II na površini predočnih stanica
 - CD8+ T limfociti – prepoznaju epitope s molekulama MHC-I na površini vlastitih, ali promijenjenih stanica
 - **superantigeni** – molekule koje potiču aktivaciju T limfocita bez prethodne preradbe u predočnim stanicama, izravnim vezanjem za molekule MHC-II i domene V_β njihovih antigenskih receptora

- **ostali čimbenici**

- veličina čestica, naboj molekule, optička konfiguracija i prisutnost adjuvansa

A detailed microscopic illustration showing a large, pinkish, irregularly shaped cell (likely a macrophage) with numerous long, thin, radiating processes. To the left of the cell, a cluster of rod-shaped bacteria is visible; some are red and others are yellow. The background is a dark, reddish-brown color with faint, out-of-focus structures.

Nespecifična (urođena) imunost

Nespecifična (urođena) imunost

- prisutna od rođenja
- otpornost organizma na štetni utjecaj neke tvari bez prethodnog dodira s njom
- početna reakcija na ulazak mikroorganizma
- brza, prva i glavna crta lokalne i sistemne obrane
- obrana od brojnih bakterija, gljivica, virusa i drugih parazitskih ili potencijalno parazitskih oblika života
- sastavljen od više vrsta stanica i topljivih molekula u tkivima i krvi



Funkcije urođenog imunosnog odgovora

- ✓ urođena imunost – ***početni odgovor na mikroorganizme*** koji sprječava, nadzire ili uklanja zarazu domaćina
- ✓ mehanizmi urođene imunosti ***uklanjaju oštećene stanice*** i pokreću ***proces obnove tkiva***
- ✓ urođena imunost ***potiče specifični (adaptivni) imunosni odgovor*** i može utjecati na prirodu adaptivnog odgovora

Upala i antivirusna obrana dvije su glavne vrste odgovora urođenog imunosnog sustava koji štite od mikroorganizama!!!

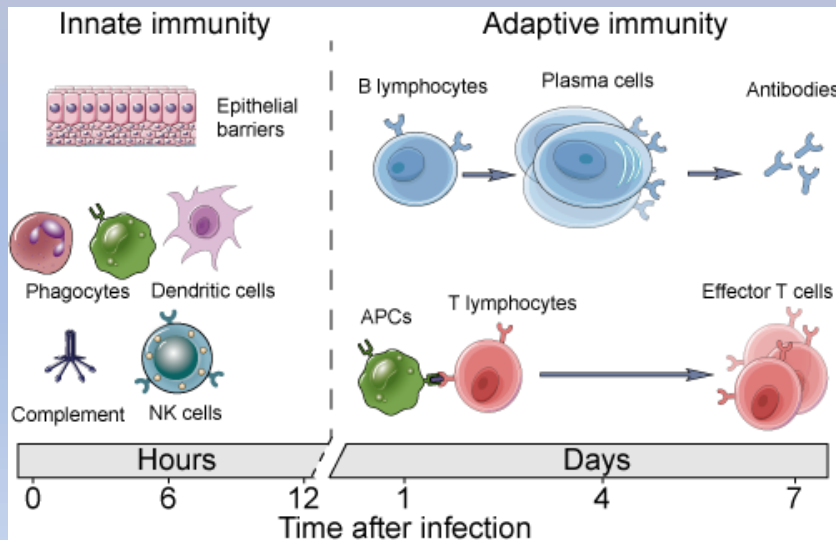
Usporedna obilježja nespecifične i specifične imunosti

Nespecifična imunost

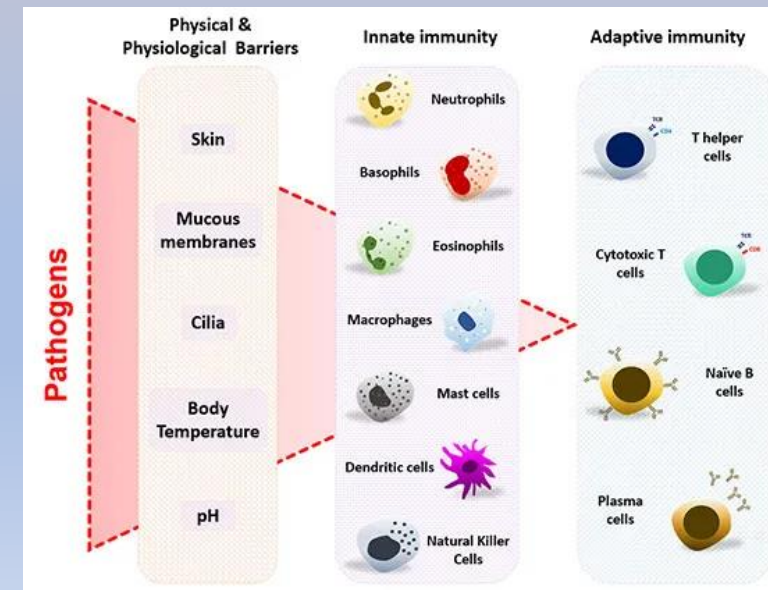
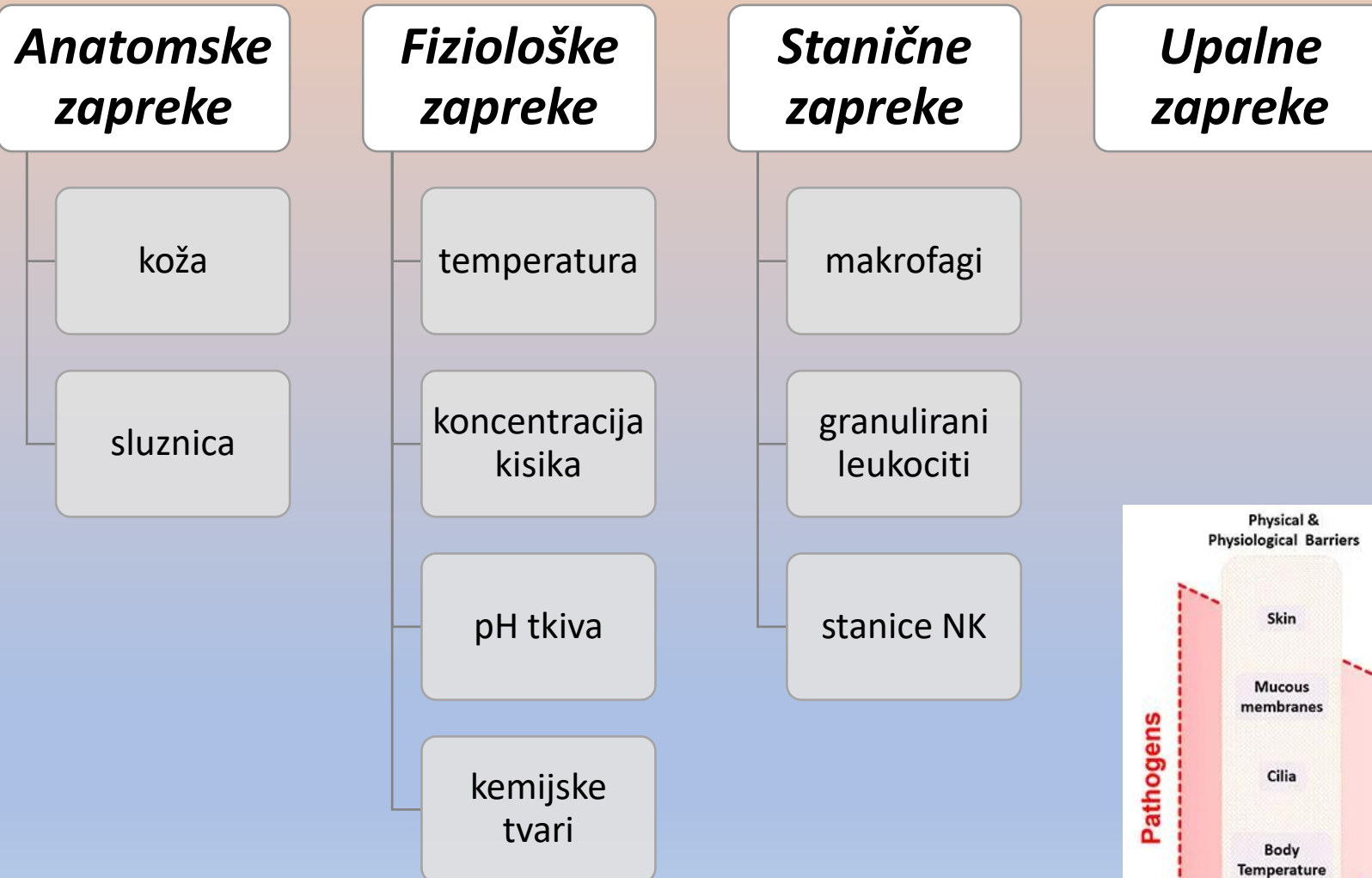
- odgovor na neki mikroorganizam događa se odmah i bez prethodne izloženosti tom mikroorganizmu
- nema promjene u kakvoći i opsegu odgovora nakon ponovnog izlaganja na isti patogen
- prepoznaje ograničen skup molekularnih struktura

Specifična imunost

- odgovor se razvija nekoliko dana i djeluje usmjereno i specifično protiv antigena koji je narušio cjelovitost organizma
- ponovljeno izlaganje nekom patogenu povećava brzinu, jačinu i učinkovitost odgovora
- prepoznaje milijune različitih molekularnih struktura, ali i nemikrobne antigene kao i vlastite antigene



Nespecifična imunost



Temeljni mehanizmi nespecifične otpornosti

Lokalna obrana

Fizičke zapreke (koža i sluznice)

- mehanička neprobojnost
- fizičko odstranjivanje

Lokalne kemijske antimikrobne tvari (defenzini, katelicidin, lizozim)

Normalna (homeostatska) mikroflora

Sustavna obrana

Stanična obrana

- fagociti
- stanice NK
- dendritičke stanice
- mastociti
- urođene limfoidne stanice
- bazofili

Humoralna obrana

- sustav komplementa
- β -lizin
- interferon
- pentraksini
- kolektini
- fikolini
- prirodna (normalna) protutijela

Lokalna obrana

➤ anatomske zapreke – fizička i kemijska obrana

- fizičke zapreke (epitelne stanice) – koža i sluznice

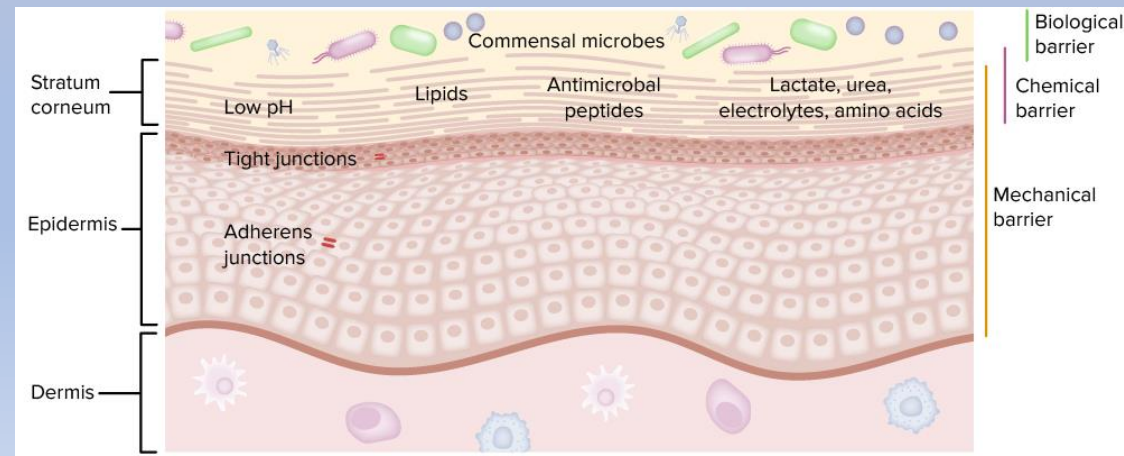
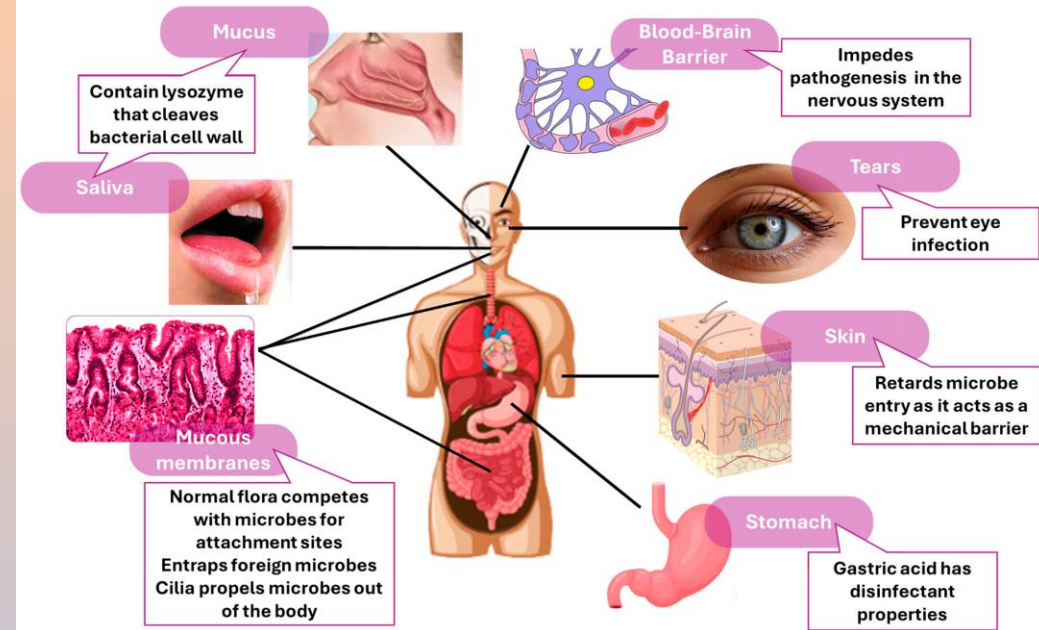
- **koža** – dva sloja:

- epidermis
- dermis – vezivno tkivo, krvne žile, dlačni folikuli, žlezde znojnice i lojnice

- **sluznice** – prekrivaju unutrašnje površine organizma

- sluz – sadržava mucine → fizičko usporavanje invazije mikroorganizma

- kemijske zapreke – **antimikrobni peptidi**



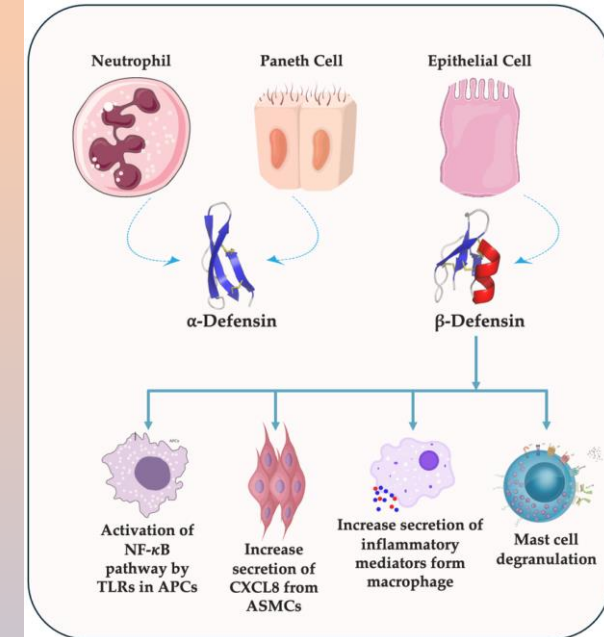
Kemijske zapreke – antimikrobni peptidi

- **lizozim**

- u slini, suzama, sekretima nosa, dišnog i probavnog sustava
- razlaže mukopeptide u ovojnici bakterija

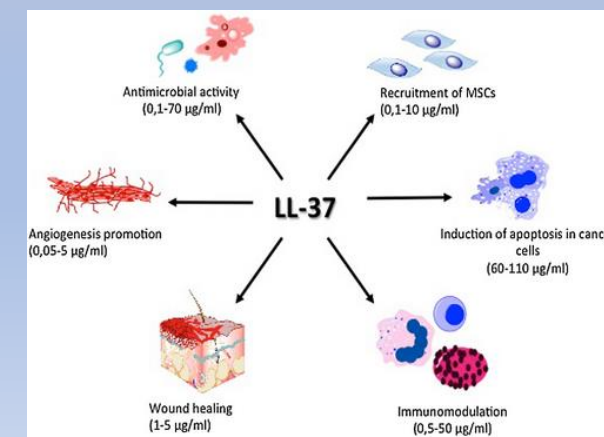
- **defenzini** – kationski peptidi

- stvaraju epitelne stanice, neutrofili, NK stanice i citotoksični T limfociti
- α -defenzini i β -defenzini
- α -defenzini – stvaraju Panethove stanice → ograničavaju broj mikroorganizama u lumenu crijeva
- β -defenzini - proizvodi se u bubrezima, ustima, dišnim putovima → razaraju membranu mikroorganizama

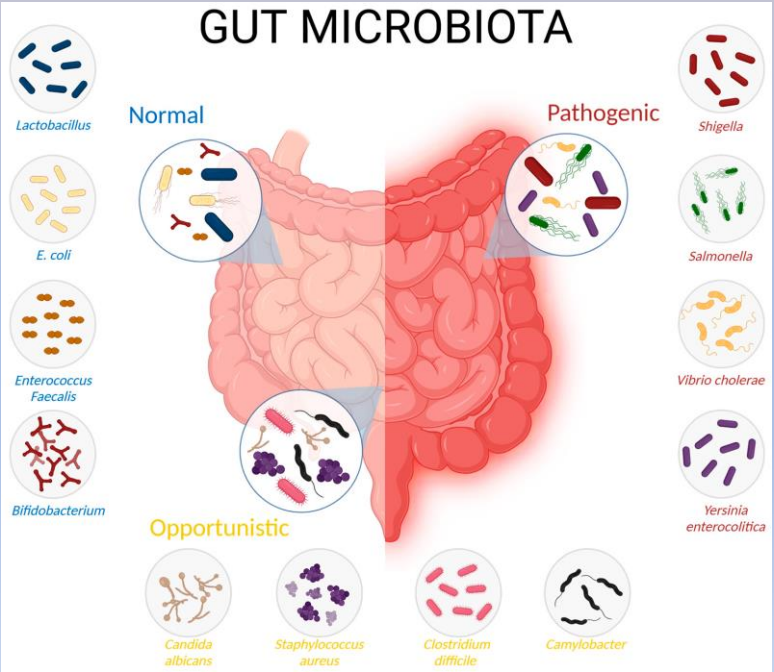
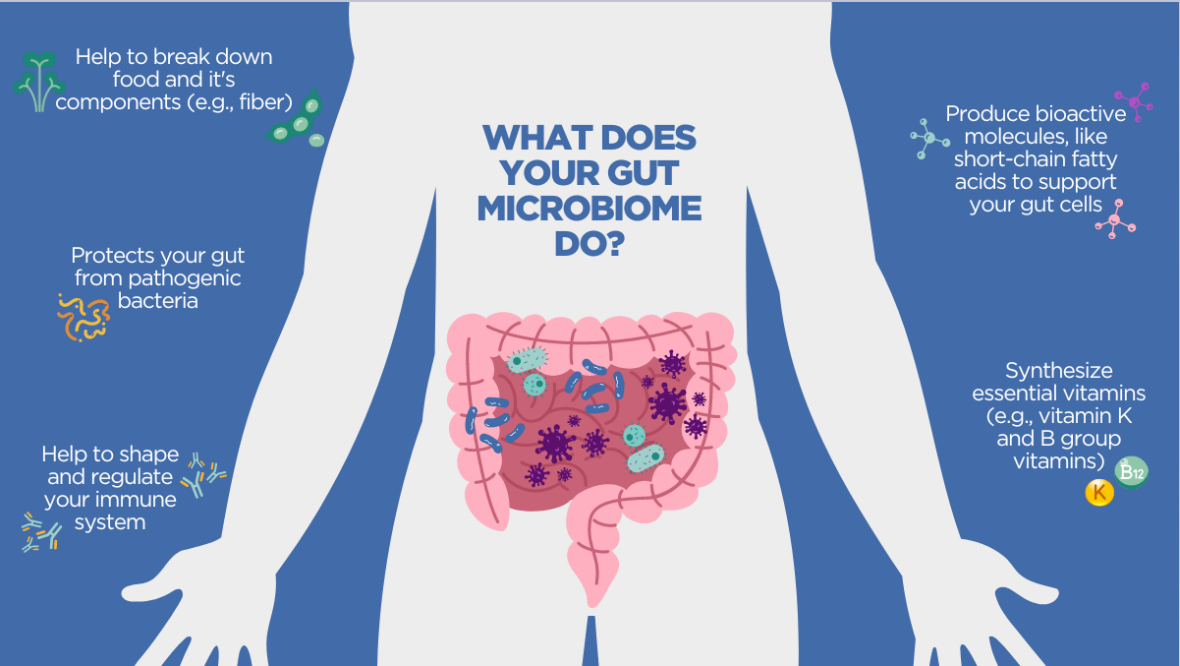
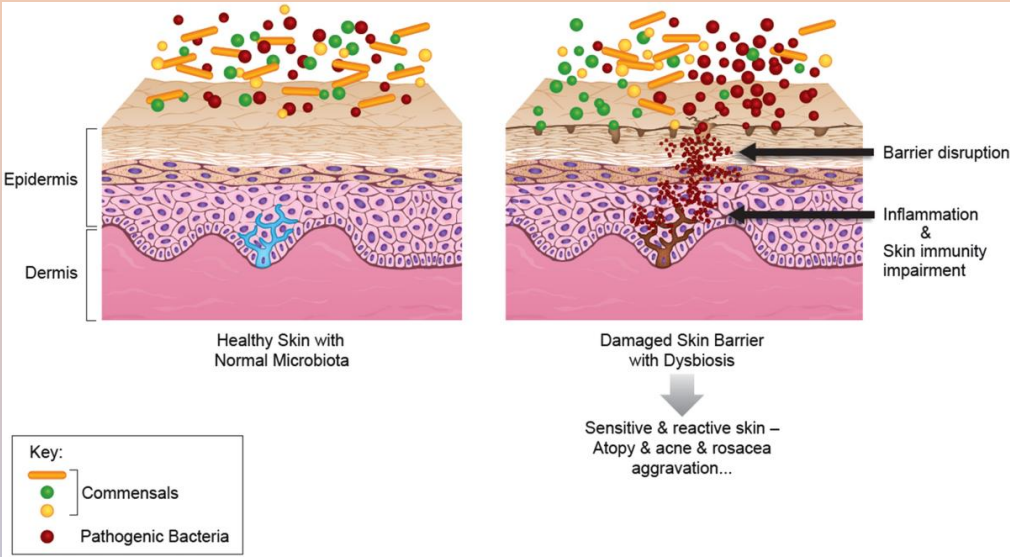


- **katelicidin**

- stvaraju neutrofili, epitelne stanice kože, probavnog i dišnog sustava
- direktno uništavaju mikroorganizame
- imunomodulatorna uloga
- u ljudi – LL37



Održavanje normalne (homeostatske) mikroflore



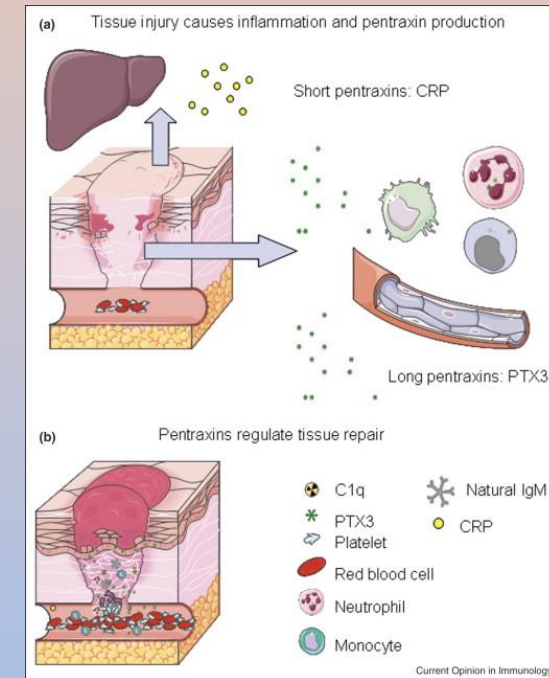
Sustavna obrana

➤ fiziološke zapreke – konstitucijske i kemijske značajke koje ne pogoduju razvoju mikroorganizma

- temperatura, pH, koncentracija kisika, topljive molekule

- **topljive molekule** (humoralne komponente)

- postoje u krvi i izvanstaničnim tekućinama
- prepoznaju mikroorganizme i potiču urođene odgovore
- djeluju na 2 glavna načina:
 1. djeluju kao opsonini i pojačavaju fagocitnu sposobnost stanica
 2. potiču upalne odgovore - povećanje broja fagocita na mjesto zaraze
- spadaju: sustav komplementa, pentraksini, kolektini, fikolini, interferoni, prirodna (normalna) protutijela, β -lizin, čimbenici zgrušavanja krvi



- **Pentraksini**

- pentamerne bjelančevine

- spadaju C-reaktivni protein (CRP), serumski amiloid P (SAP), PTX3

- C-reaktivni protein, serumski amiloid P i druge bjelančevine nesrodne pentraksinima – ***bjelančevine akutne faze upale***

- PTX3 – stvaraju dendritičke stanice, makrofagi i endotelne stanice

- **Kolektini**

- porodica trimernih i heksamernih bjelančevina

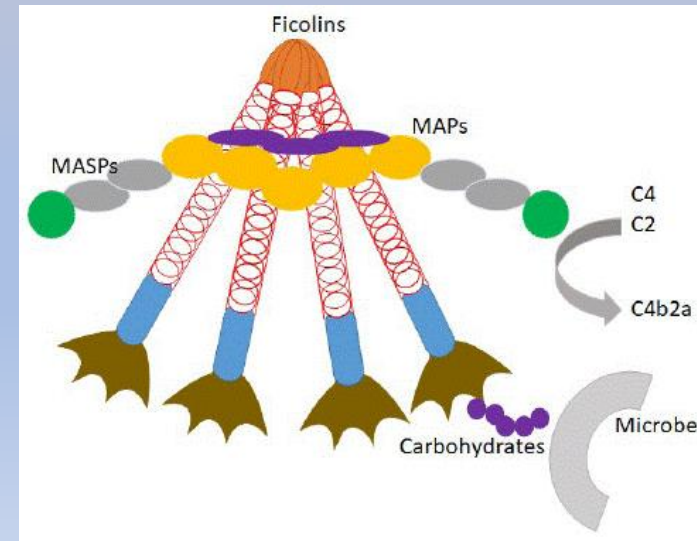
- tri člana porodice – topljive molekule → lektin koji veže manozu (MBL), surfaktantni protein A (SP-A), surfaktantni protein D (SP-D)

- **Fikolini**

- slični kolektinima

- vežu ugljohidratne strukture na patogenima

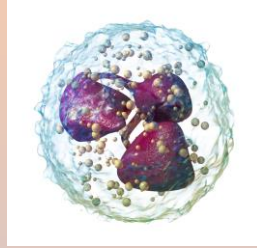
- sudjeluju u obrani protiv bakterija, gljivica i virusa



➤ stanične zapreke

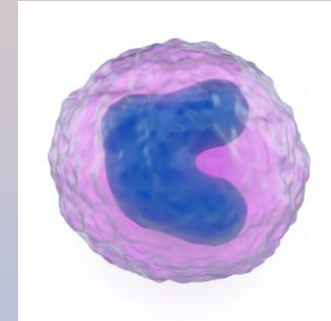
- **neutrofili**

- prvi dolaze na mjesto infekcije
- fagocitoza bakterija i gljivica
- oksidacijski prasak – stvaranje reaktivnih kisikovih radikala
- degranulacija: oslobađanje proteaza, antimikrobnih peptida (defenzini)



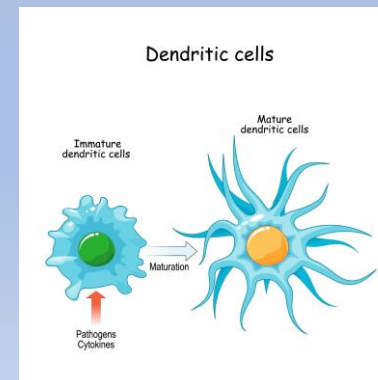
- **monociti/makrofagi**

- profesionalni fagociti – uklanjaju bakterije, gljivice i stanične ostatke
- aktiviraju adaptivni imunitet prezentacijom antigena T-stanicama
- luče citokine i kemokine → regrutacija leukocita
- sudjeluju u popravku tkiva

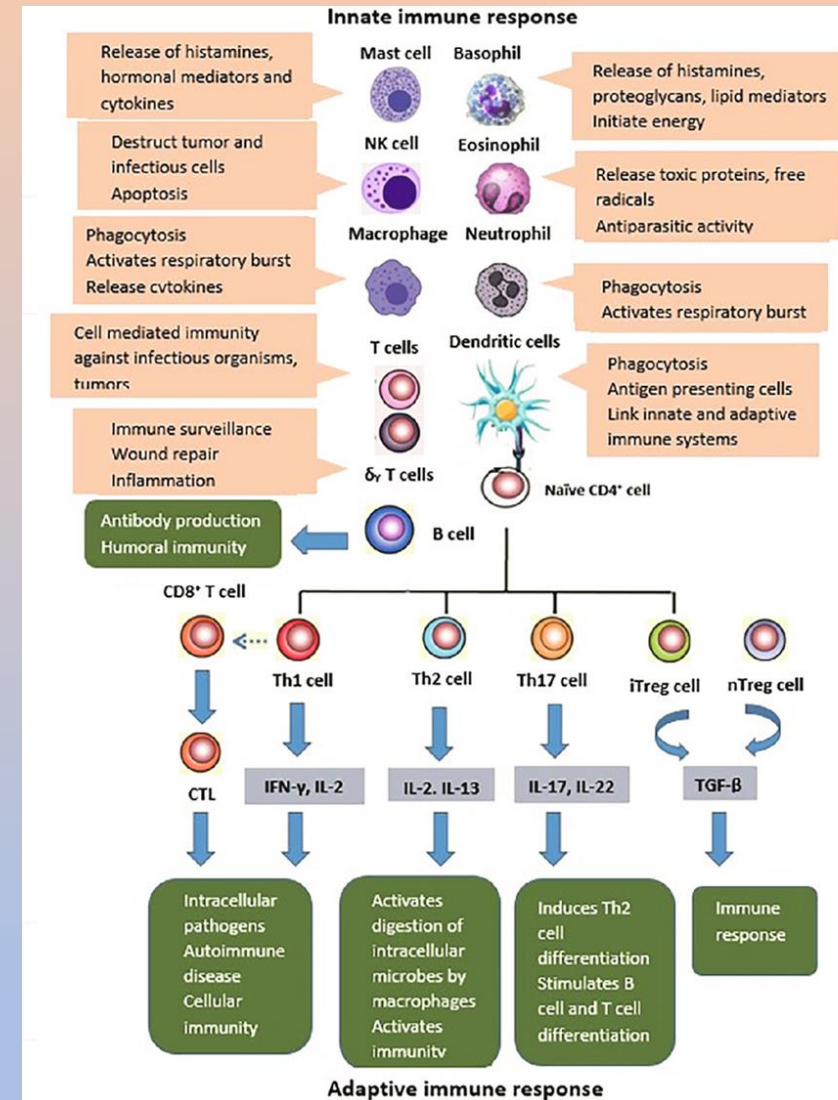


- **dendritičke stanice**

- prepoznaju patogene preko PRR receptora (TLR, NOD)
- obrada antigena i njihovo predočivanje T stanicama
- migracija u limfne čvorove i aktivacija T-stanica
- veza između urođene i adaptivne imunosti

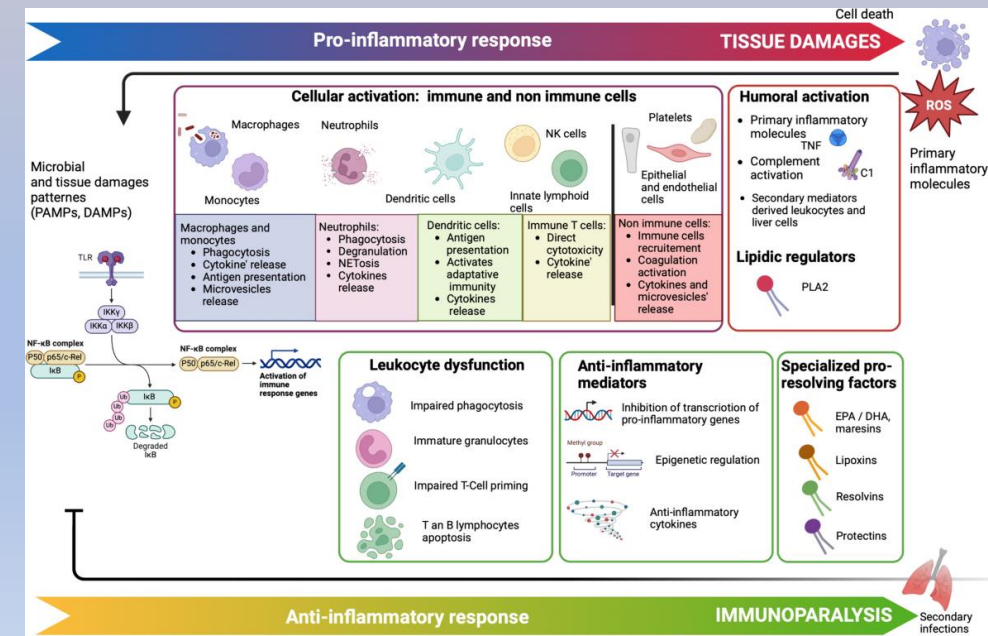


- **prirodnoubilačke stanice (NK) stanice**
 - obrana od unutarstaničnih virusa i bakterija
 - citotoksičnost – oslobađaju perforin i granzime
 - proizvodnja INF- γ koji aktivira makrofage
- **ostale urođene limfoidne stanice**
 - T- $\gamma\delta$ limfociti, NKT stanice, intraepitelne T- $\alpha\beta$ limfociti, B1 stanice
- **mastociti**
 - nalaze se u koži i epitelu sluznica
 - izlučuju upalne citokine, vazoaktivne tvari, lipidne medijatore



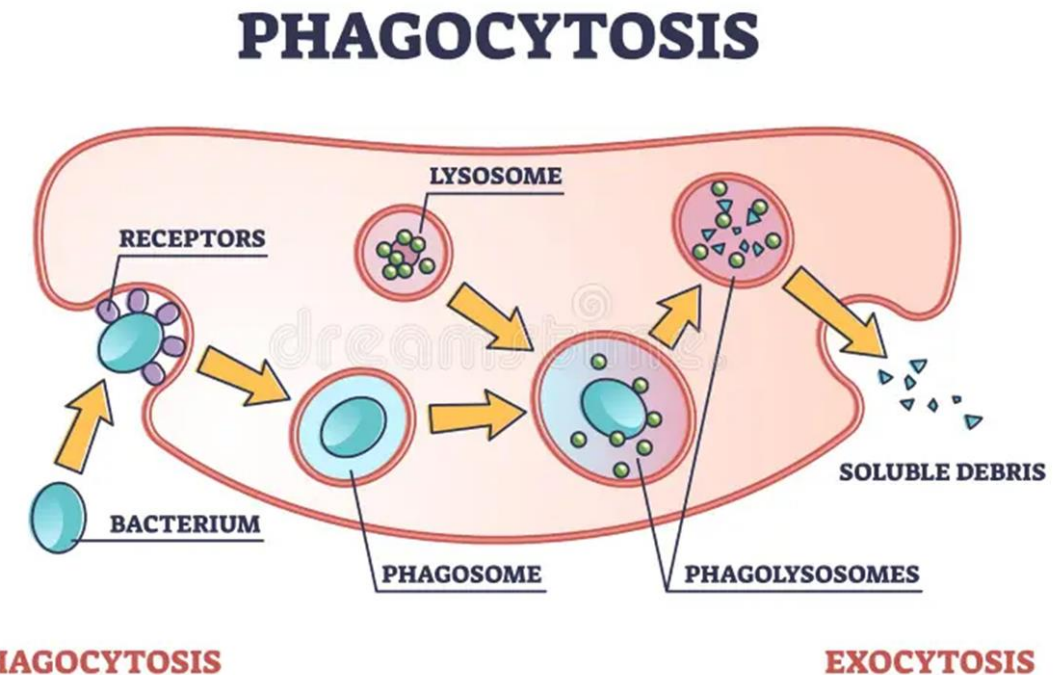
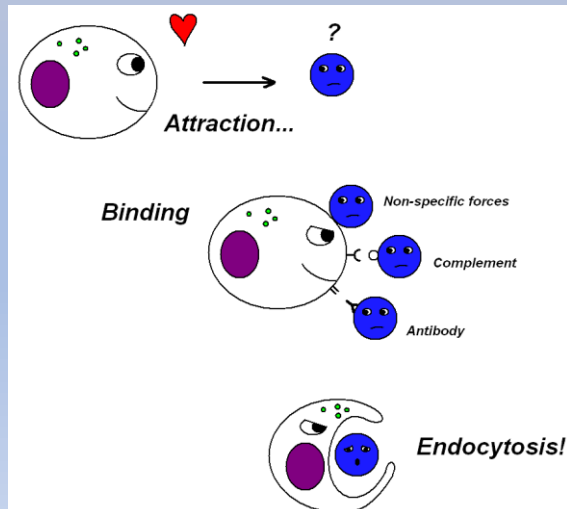
Glavne funkcije urođene imunosti

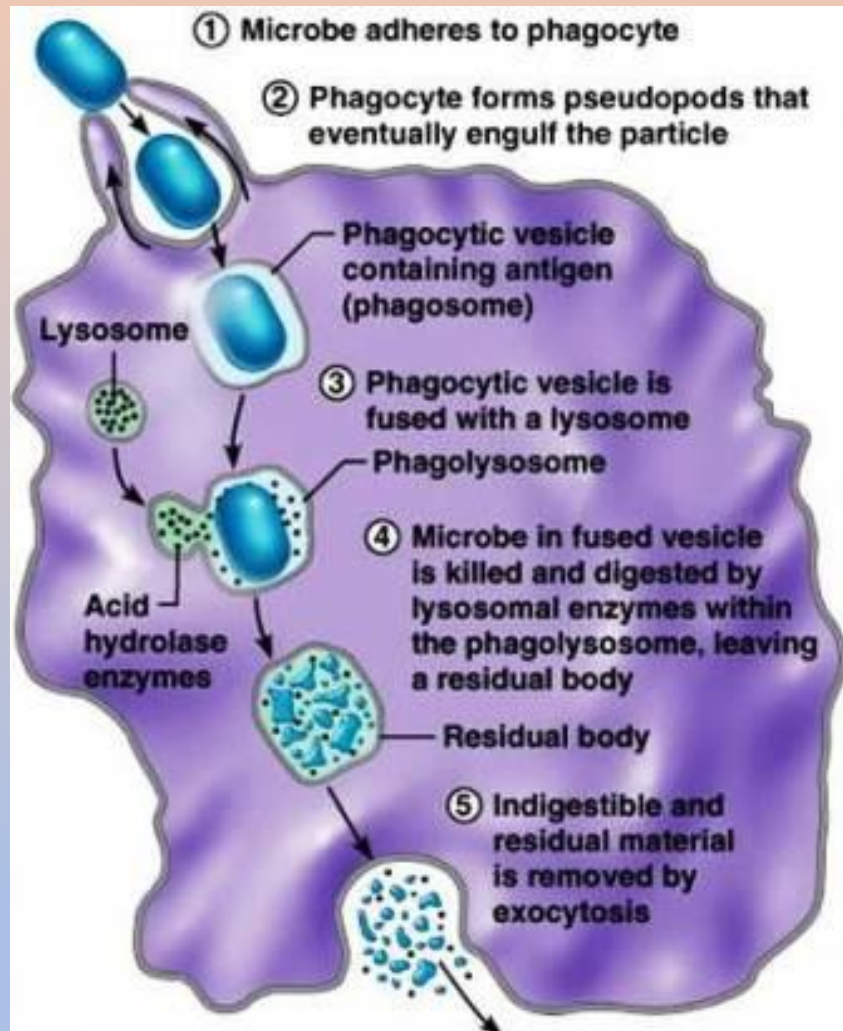
- a) fagocitoza patogena
- b) upalni odgovor (citokini – TNF, IL-1, IL-6; kemokini)
- c) izravno ubijanje stanica (NK)
- d) aktiviranje komplementa
- e) prezentacija antigena adaptivnom imunitetu
- f) uklanjanje oštećenih i apoptotskih stanica



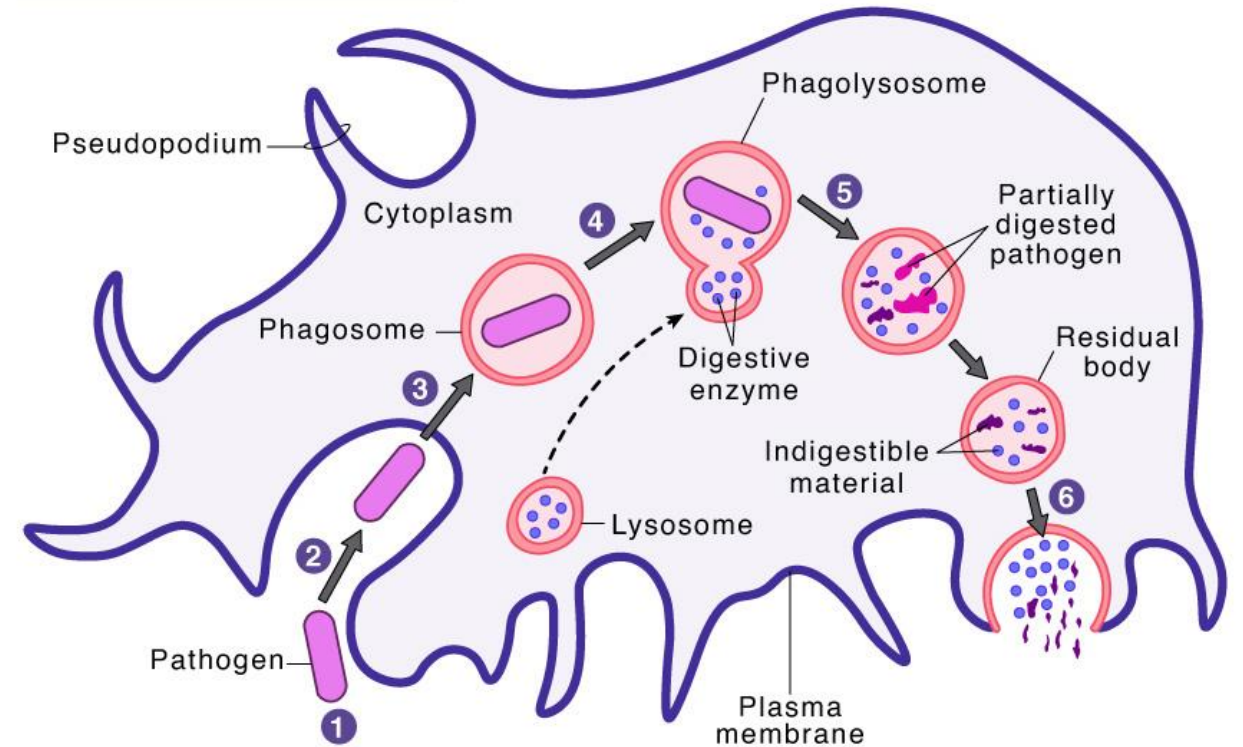
Fagocitoza

- proces kojim fagociti upijaju i uništavaju okolne veće čvrste i netopljive čestice
- odvija se kroz sljedeće korake:
 - a) kemotaksija
 - b) prepoznavanje i adhezija
 - c) ingestija
 - d) digestija





Phagocytosis



- 1** Attachment of the phagocyte to the pathogen
- 2** Ingestion of the pathogen
- 3** Formation of phagosome

- 4** Formation of phagolysosome
- 5** Destruction of pathogen and formation of residual body
- 6** Elimination of waste materials

- ***Kemotaksija, prepoznavanje i adhezija***

- fagocitne stanice se ameboidno kreću prema mjestu infekcije pod utjecajem kemotaksičkih faktora
- prepoznaju i prijanjaju uz ciljne čestice ili mikroorganizme → često zahtijeva prethodnu opsonizaciju, tj. oblaganje patogena molekulama opsonina (npr. protutijelima ili komplementom) koje poboljšavaju prepoznavanje

- ***Ingestija***

- nakon prijanjanja, stanična membrana fagocita se uvlači oko čestice koristeći pseudopodije, okružujući je i formirajući fagocitni mjehurić (***fagosom***) u citoplazmi
- spajanje fagosoma sa lizozomima → nastanak fagolizosoma
- fagosom se spaja s primarnim lizozomima - bogatim hidrolitičkim enzimima

- ***Digestija***

- unutar fagolizosoma enzimi razgrađuju usisnute čestice i mikroorganizme na manje, neutralne komponente
- nastajanje rezidualnog tijela - nerazgradivi ostaci ostaju u rezidualnom tijelu, koje se može izlučiti ili ostati u stanici

- ***Fagocitoza ovisna o kisiku***

- mehanizam koristi reaktivne kisikove vrste (ROS) za uništavanje patogena → ***oksidacijski prasak***

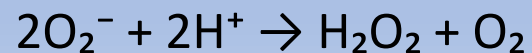
a) NADPH oksidaza – početak oksidacijskog praska

- aktivacija NADPH oksidaze u membrani fagolizosoma proizvodi:
- **superoksidni anion (O_2^-)**



Superoksid se brzo pretvara u:

- **vodikov peroksid (H_2O_2)**



(katalizira superoksid-dismutaza)

b) stvaranje hidroksilnog radikala ($\bullet\text{OH}$) - iznimno reaktivan, razara membrane i DNA patogena

- Fentonova reakcija:



c) MPO sustav (mijeloperoksidaza)

- neutrofili sadrže enzim mijeloperoksidazu (MPO) u azurofilnim granulama

- MPO koristi H_2O_2 i kloride za stvaranje hipoklorne kiseline (HOCl)

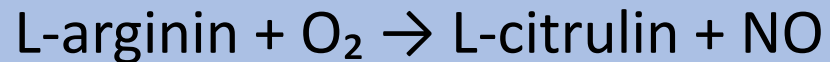


- HOCl je:

- iznimno snažan antimikrobni spoj
- glavni mehanizam ubijanja u neutrofilima

d) Stvaranje RNS preko iNOS (inducibilne NO-sintaze)

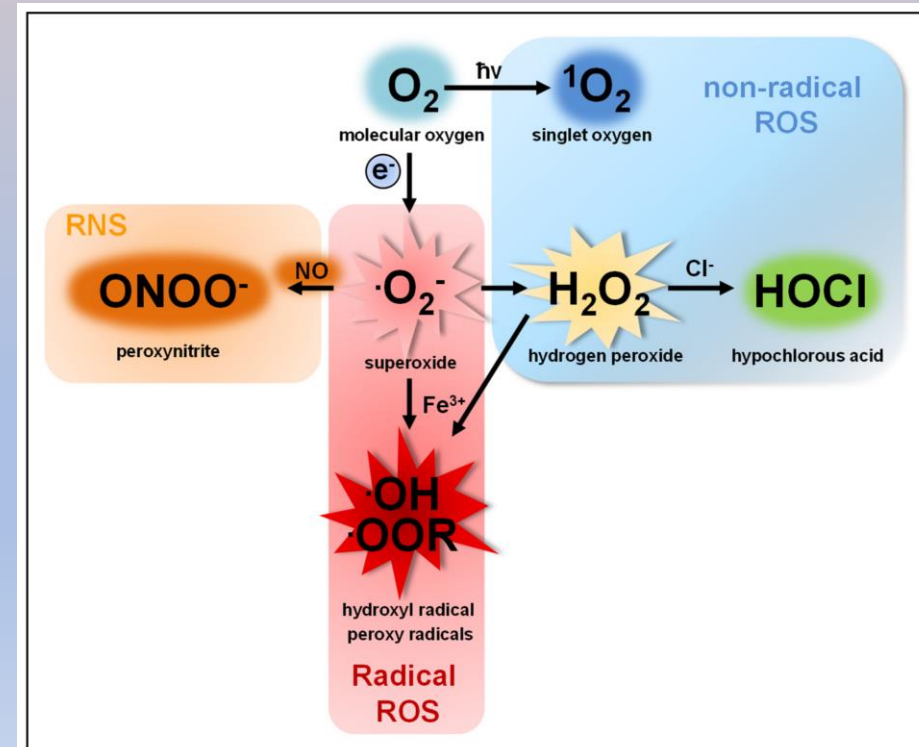
- **makrofagi** —koriste i *reaktivne dušikove spojeve* (RNS) kao dodatni, snažan mehanizam ubijanja mikroorganizama
- iNOS -aktivira se u makrofagima nakon stimulacije:
 - IFN- γ
 - TNF- α
 - bakterijskim LPS-om
 - interakcijom TLR receptora s PAMP-ovima
- reakcija iNOS-a:



- NO u fagolizosomu reagira s ROS (posebno superoksidnim anionom), stvarajući **peroksinitrit** (ONOO^-) — izrazito jak oksidans



- peroksinitrit - jedan od najmoćnijih mikrobicidnih spojeva jer:
 - oksidira membrane
 - oštećuje DNA
 - denaturira proteine
 - inaktivira bakterijske enzime
 - uništava parazite i neke viruse



- ***Fagocitoza neovisna o kisiku***

- ne ovisi o stvaranju reaktivnih kisikovih radikala, nego o:

- a) enzimima iz lizosoma (elastaza, serinska proteaza)**

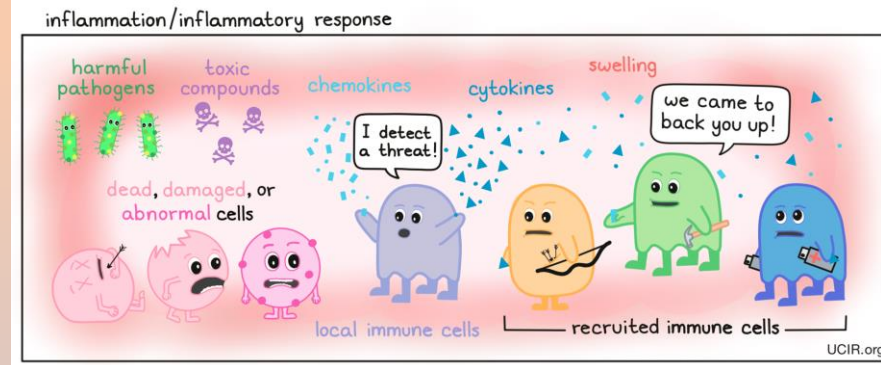
- b) antimikrobnim peptidima (defenzini)**

- c) kiselom pH fagolizosoma**

- osobito važna kod:

- makrofaga
- patogeni rezistentni na oksidativni stres

Upala

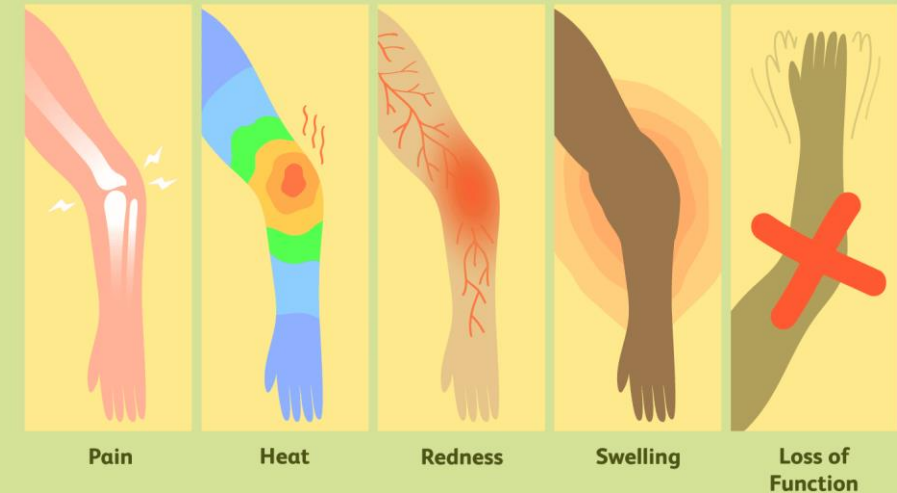


- reakcija živoga tkiva na ozljedu bilo kojega fizičkog, kemijskog ili biološkog uzroka
- jedan od temeljnih mehanizama imunosnog sustava kojim tijelo pokušava:
 1. prepoznati uzrok oštećenja
 2. ukloniti štetni čimbenik
 3. započeti proces cijeljenja i obnove
- slijed dinamičkih promjena - vaskularnih, neuroloških, humoralnih i celularnih, koje se zbivaju lokalno u tkivu zahvaćenu upalom
- kada je pretjerana, nekontrolirana ili dugotrajna, može dovesti do oštećenja tkiva i bolesti
- u upalnoj reakciji uključeni su specifični i nespecifični mehanizmi obrane

Opća obilježja upale

- a) crvenilo (lat. *rubor*)
- b) toplina (lat. *calor*)
- c) otekline (lat. *tumor*)
- d) bol (lat. *dolor*)
- e) poremećaji funkcije (lat. *functio laesa*)

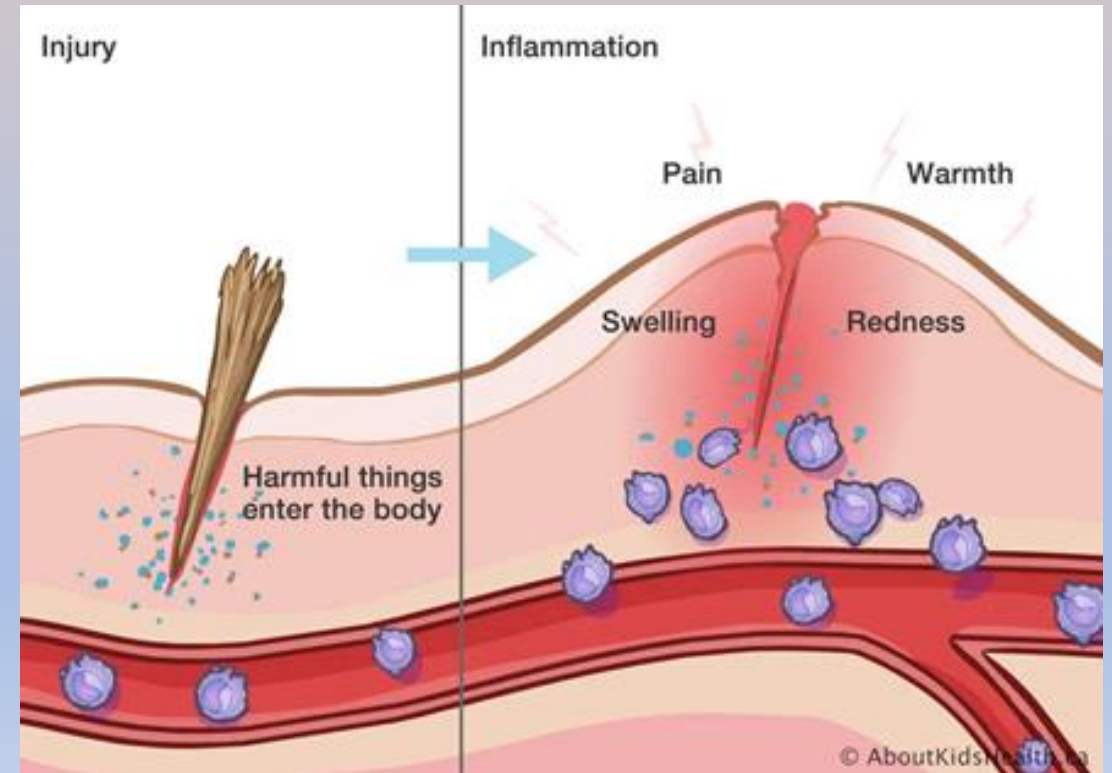
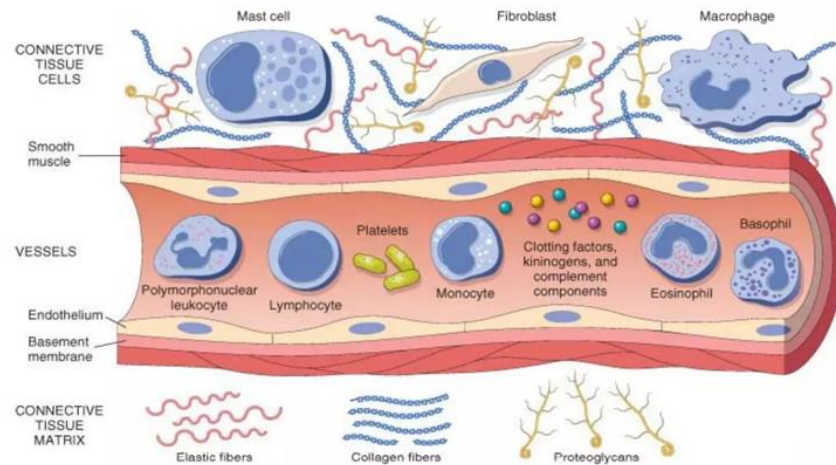
5 Cardinal Signs of Inflammation

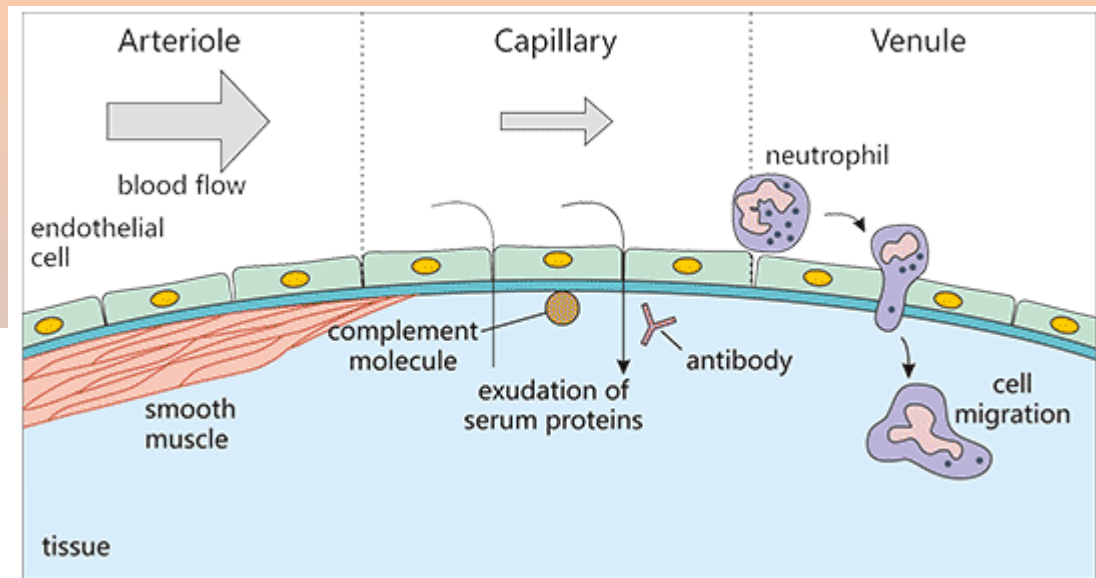
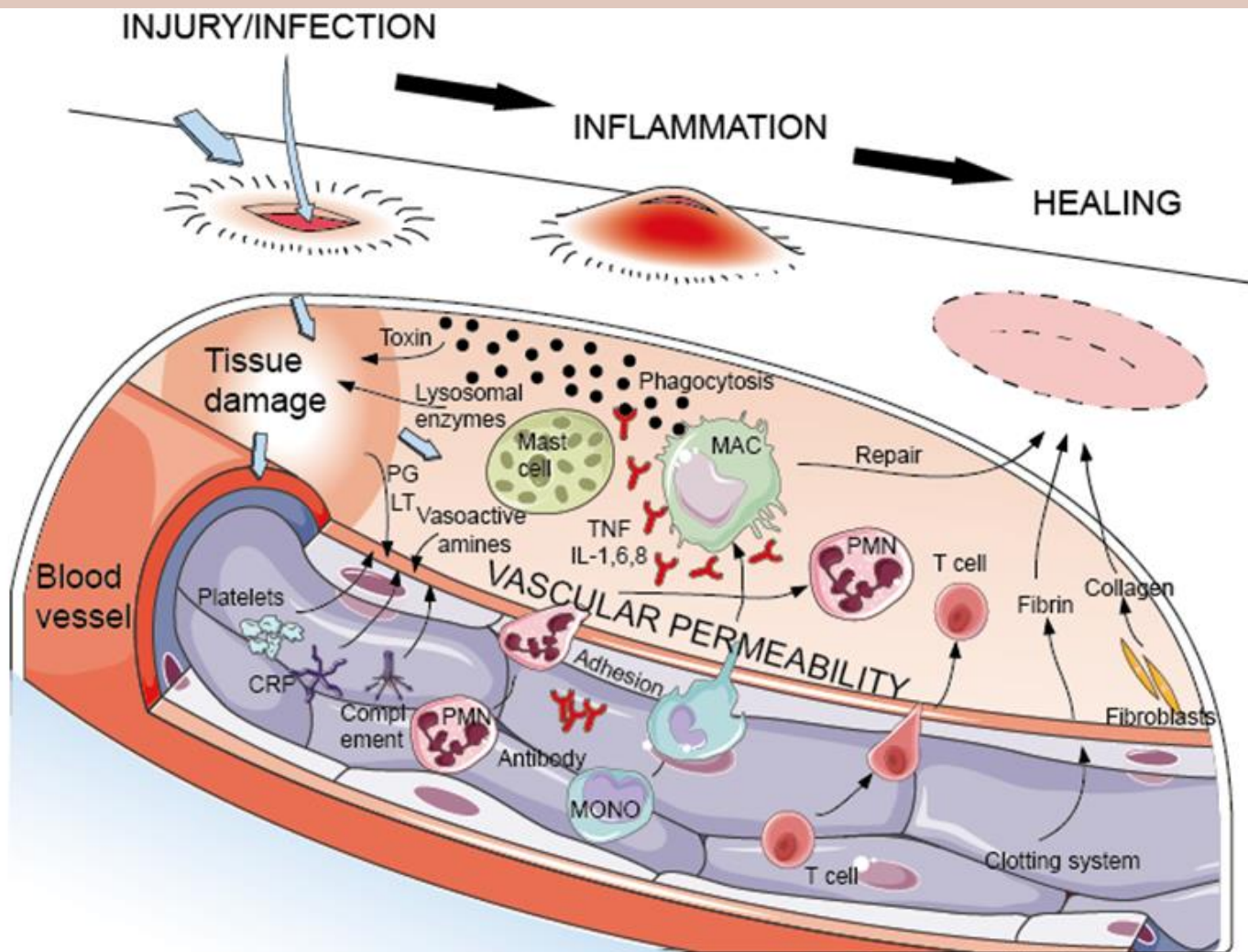


English	Latin	Cause
Heat	<i>Calor</i>	Vasodilation
Redness	<i>Rubor</i>	Vasodilation
Swelling	<i>Tumor</i>	Increased vascular permeability Increased granulation tissue
Pain	<i>Dolor</i>	Physical and chemical stimulation of nociceptors
Loss of function	<i>Functio laesa</i>	Pain Reflex muscle inhibition Disruption of tissue structure Fibroplasia and metaplasia

- prema tijeku upalne reakcije i duljine trajanja djelimo je na:
 - a) akutnu
 - b) kroničnu

INFLAMMATION



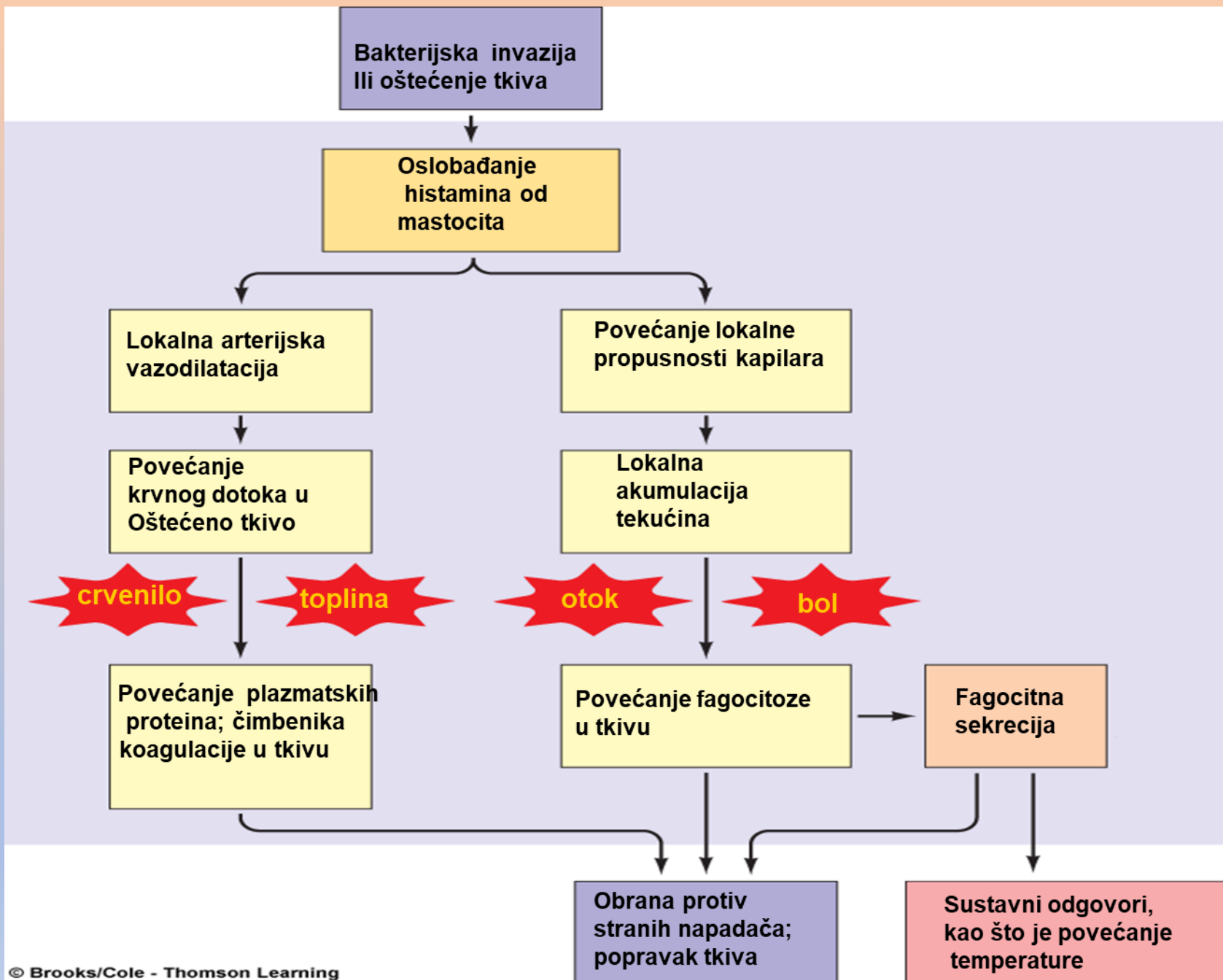


- Upala se temelji na:

- 1) **povećanju protoka krvi** kroz napadnuto područje → povećava se doprema leukocita i raznih topljivih molekula u to područje (najprije se proširuju kapilare, potom arteriole, znak je crvenilo)
- 2) **povećanju kapilarne propusnosti** koja omogućava povećanu eksudaciju sastojaka plazme (protutijela, komplementa itd., osobitost je edem)
- 3) **povećanju migracije leukocita** u to područje

- ako uspiju neutralizirati uzrok upale → završava tom akutnom fazom
- ako se ne neutralizira uzrok → prelazak u kroničnu fazu tijekom koje se na mjestu upale nakupljaju mononuklearni fagociti i limfociti





Receptori urođene imunosti (engl. pattern recognition receptors; PRR)

- molekule koje prepoznaju konzervirane strukture mikroorganizama ili signale oštećenog tkiva
- omogućuju urođenom imunosnom sustavu da brzo reagira, iako nije specifičan kao adaptivni
- prepoznaju dvije glavne skupine molekula:
 1. **PAMP** –molekularni obrasci patogena (engl. *pathogen-associated molecular patterns*)
 2. **DAMP** – molekularni obrasci povezani s oštećenjem tkiva (engl. *damage-associated molecular patterns*) — oslobađaju se iz oštećenih ili umirućih stanica

- Postoji nekoliko porodica PRR receptora:

1. Toll-like receptori (TLR)

2. NOD-like receptori (NLR)

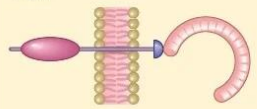
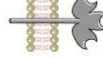
3. RIG-like receptori (RLR)

4. Citosolni senzori DNA

5. Receptori za ugljikohidrate

6. Receptori čistači (engl. *scavenger receptors*, SR)

7. Receptori za formil-peptide

Pattern Recognition Receptors	Location	Specific Examples	Ligands (PAMPs or DAMPs)
Cell-Associated			
TLRs 	Plasma membrane and endosomal membranes of DCs, phagocytes, B cells, endothelial cells, and many other cell types	TLRs 1–9	Various microbial molecules including bacterial LPS and peptidoglycans; viral nucleic acids
NLRs 	Cytosol of phagocytes, epithelial cells, and other cells	NOD1/2 NLRP family (inflammasomes)	Bacterial cell wall peptidoglycans Intracellular crystals (urate, silica); changes in cytosolic ATP and ion concentrations; lysosomal damage
RLRs 	Cytosol of phagocytes and other cells	RIG-1, MDA-5	Viral RNA
CDSs 	Cytosol of many cell types	AIM2; STING-associated CDSs	Bacterial and viral DNA
CLRs 	Plasma membranes of phagocytes	Mannose receptor DC-sign Dectin-1, Dectin-2	Microbial surface carbohydrates with terminal mannose and fructose Glucans present in fungal and bacterial cell walls
Scavenger receptors 	Plasma membranes of phagocytes	CD36	Microbial diacylglycerides
N-Formyl met-leu-phe receptors 	Plasma membranes of phagocytes	FPR and FPRL1	Peptides containing N-formylmethionyl residues

Receptori slični Tollu (engl. *Toll-like receptors*, TLR)

- najvažnija i najistraženija skupina PRR
- evolucijski konzervirana porodica receptora za prepoznavanje PAMP i DAMP
- 9 različitih funkcionalnih TLR – TLR1 do TLR9
- nalaze se na staničnoj površini i unutarstaničnim membranama

- **TLR na površini stanica** — prepoznaju bakterijske i gljivične strukture

- **TLR1, 2, 4, 5, 6** → prepoznaju:

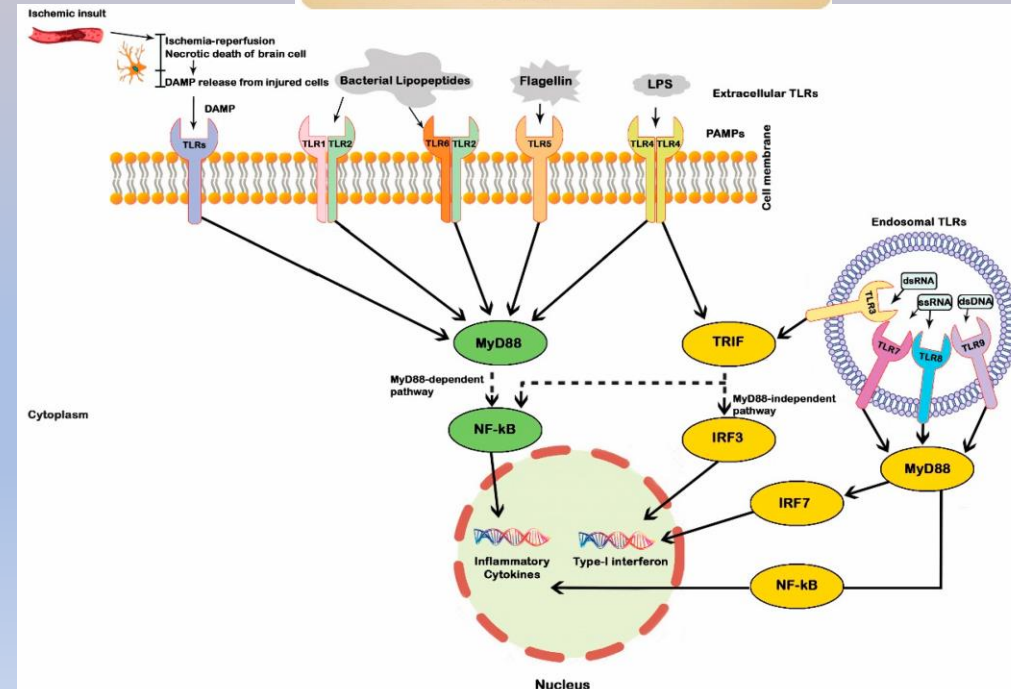
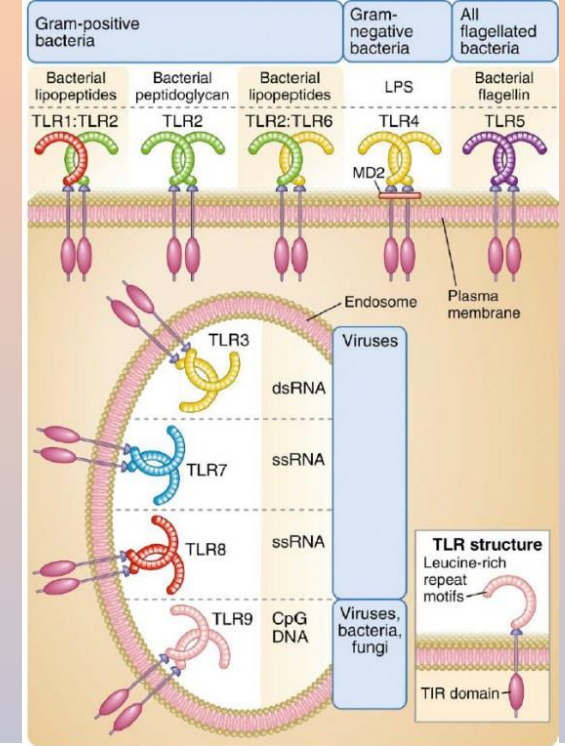
- LPS (TLR4)
- lipopeptide (TLR2)
- flagelin (TLR5)

- **TLR u endosomima, na membranama ER** — prepoznaju virusnu i mikrobnu nukleinsku kiselinu

- **TLR3, 7, 8, 9** → prepoznaju:

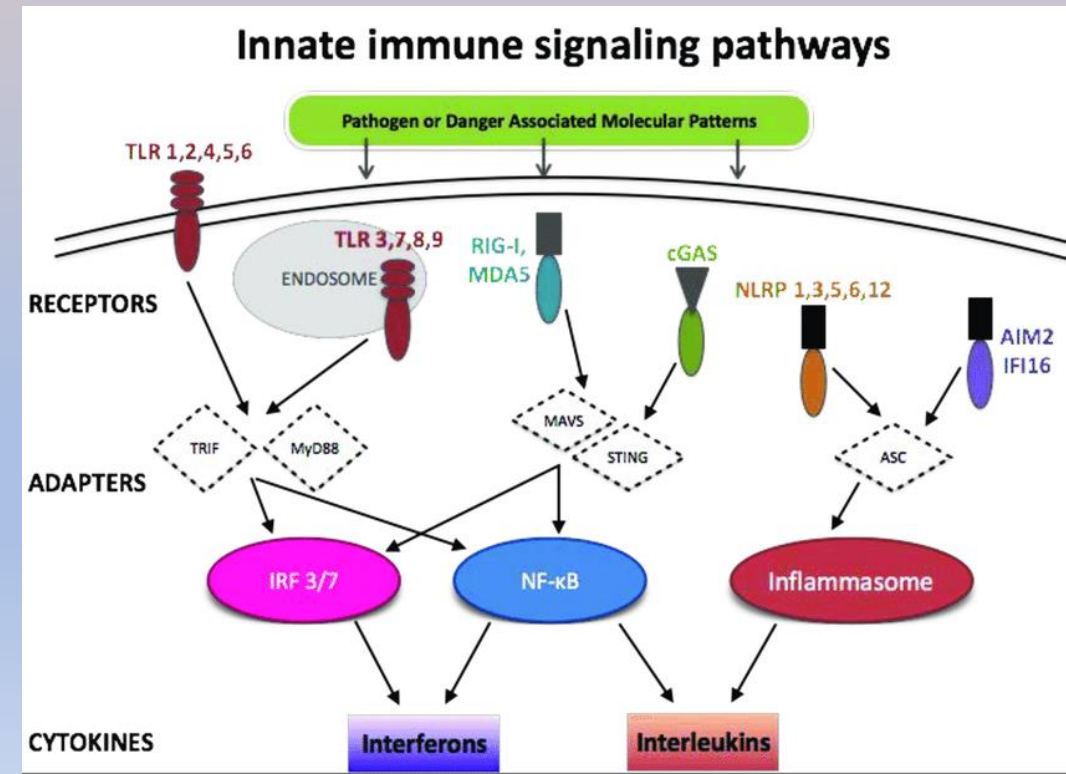
- dvostruku RNA (TLR3)
- jednolančanu RNA (TLR7, TLR8)
- CpG DNA bakterija (TLR9)

- TLR-e eksprimiraju gotovo sve stanice imunskog sustava, ali i endotelne stanice



Citosolni receptori za PAMP i DAMP

- receptori koji prepoznaju zarazu ili oštećenje stanica unutar citosola
- tri skupine citosolnih receptora:
 - a) receptori slični NOD-u
 - b) receptori slični RIG-u
 - c) citosolni senzori DNA



- **Receptori slični NOD-u** (engl. *nucleotide binding oligomerization domain (NOD)-like receptors*)
 - porodica s više od 20 citosolnih bjelančevina
 - prepoznaju sastavnice bakterijske stijenke i zamjećuju unutarstanične kristale, ROS
- **Receptori slični RIG-u** (engl. *retinoic acid-inducible gene-like receptors, RLR*)
 - citosolni senzori virusnih RNA
 - potiču stvaranje neimunih interferona
- **Citosolni senzori za DNA**
 - otkrivaju citosolnu DNA
 - potiču antimikrobne odgovore

Čimbenici koji utječu na nespecifičnu imunost

Osobine jedinike

Dob

Spol

Naslijeđe

Nedostatna prehrana

Čimbenici koji povećavaju nespecifičnu imunost

Nespecifični imunostimulatori

Čimbenici koji smanjuju nespecifičnu imunost

Prekid anatomske zapreke

Prestanak mehaničkog čišćenja

Različite bolesti

Imunosupresijske tvari