

# НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 4 (ЧЕТВРТА НЕДЕЉА)

Хуморални имунски одговор

Ефекторски механизми хуморалне имуности

# Хуморални имунски одговор



*Активација В лимфоцита и  
продукција антитела*

*...знамо да је **хуморална имуност**...*

**... акција В лимфоцита и антитела  
у стеченој имуности...**

**...ефикасна у заштити од екстрацелуларних  
микроорганизама и њихових токсина**

**...важнија од целуларне имуности у одбрани од  
микроорганизама који поседују омотаче богате  
полисахаридима и липидима**

...знамо и да **В** лимфоцити...

...препознају **макромолекуле** (протеине, липиде, полисахариде, липополисахариде, нуклеинске киселине), као и **мале молекуле** у раствору или на површини корпускуларног антигена

...док Т лимфоцити углавном одговарају на делове протеинских антигена и не учествују од одговору на остале антигене.

*Данас треба да одговоримо на два питања.*

*А то су:*

**Како се наивни В лимфоцити активирају и постају ћелије које секретују антитела?**

**Како се обезбеђује да се у одговору на различите типове микроорганизама продукују најпогодније класе антитела?**

*...научили смо...*

...рецептори на наивним В лимфоцитима су **IgM** и **IgD**

...те наивне В лимфоците активира  
антиген (**ПРВИ СИГНАЛ**) и **ДРУГИ СИГНАЛ**...

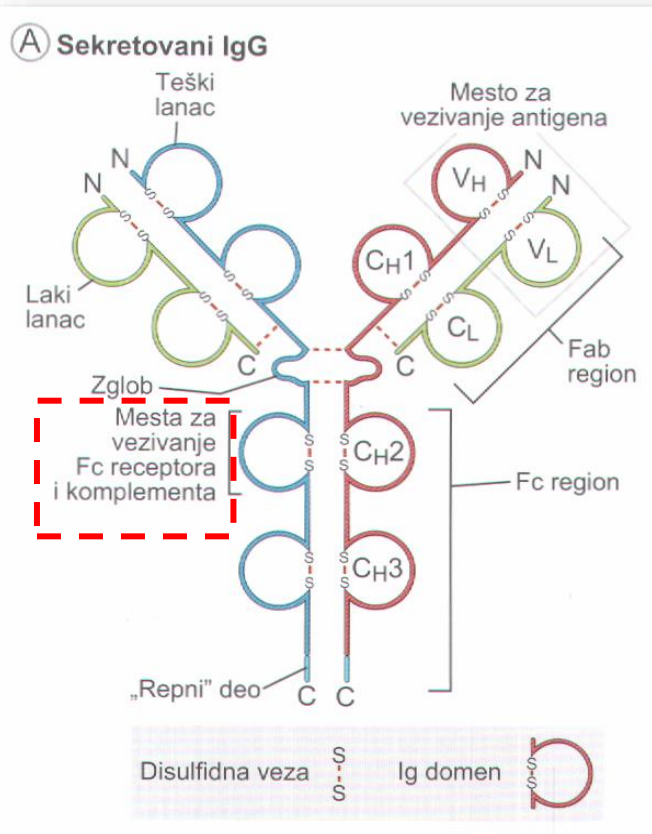
...тако пролиферишу и диферентују само В лимфоцити  
специфични за антиген (**клонска експанзија**)...

...тим процесом настају ефекторски В лимфоцити –  
**плазмоцити** (10 000 плазмоцита односно  $10^{12}$  молекула  
антитела дневно...

...што је важно због брзине којом се размножавају  
микроорганизми.

...требало је да до сада знамо...

...ако В лимфоцит одговара на протеинске антигене, током његове диференцијације неке ефекторске ћелије почну да производе антитела **различитих класа** (промена или шалтовање класе) а **исте специфичности...**



...ова антитела имају **исту специфичност** али **различите ефекторске функције** јер се различити Fc делови Ig везују за различите рецепторе на ћелијама

...што омогућује **специјализацију** за борбу против различитих микроорганизама

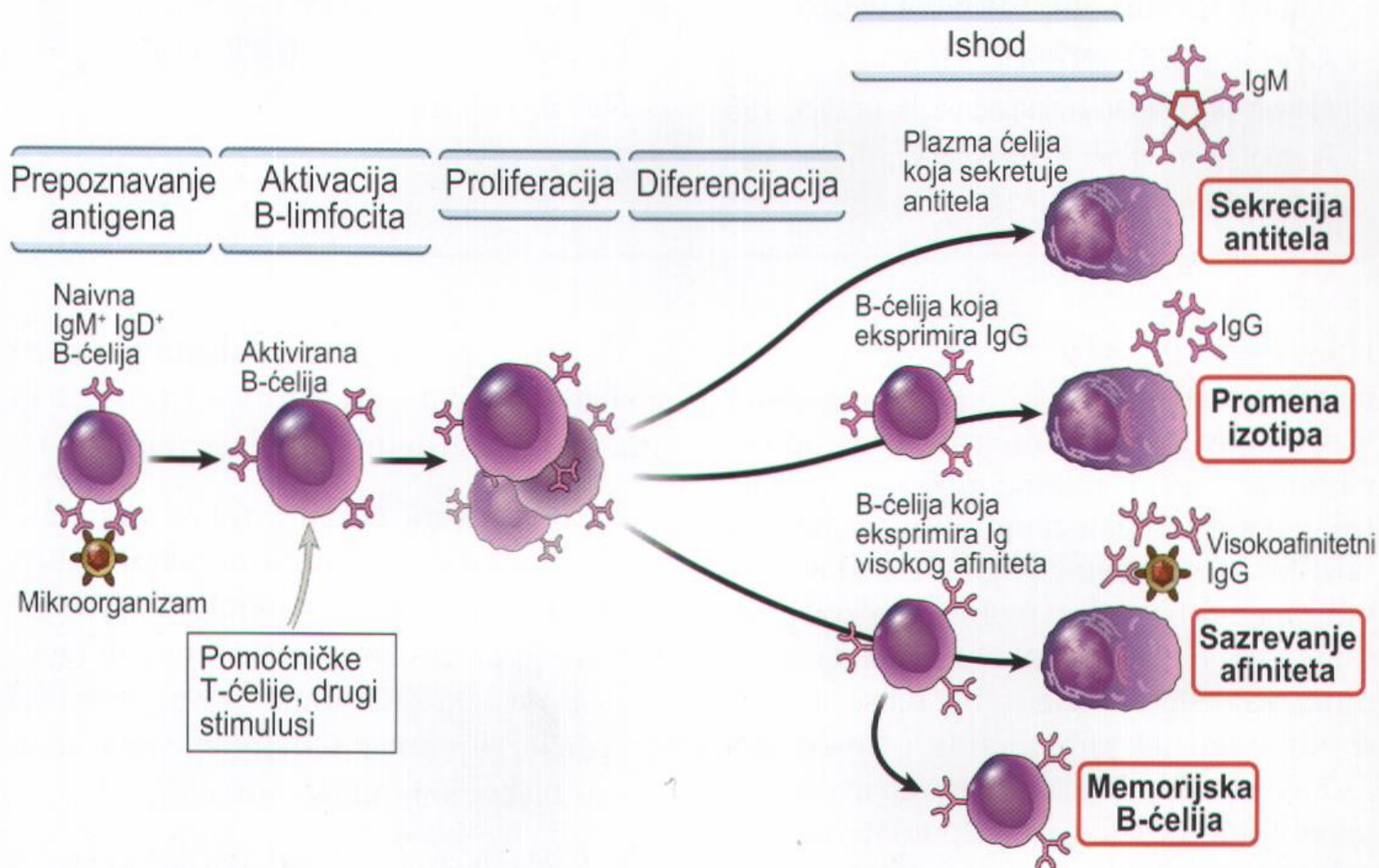
*...требало је да до сада знамо...*

*repetitio mater studiorum est*

**...услед поновљених излагања *истом протеинском* антигену настају антитела са све већим афинитетом за тај антиген – САЗРЕВАЊЕ АФИНИТЕТА**



# Фазе и типови хуморалног имунског одговора



## Хуморални одговор на **T-** зависне антигене:

### **ПРОТЕИНИ**

1. Промена класе антитета
2. Сазревање афинитета антитета
3. Настанак меморијских В лимфоцита

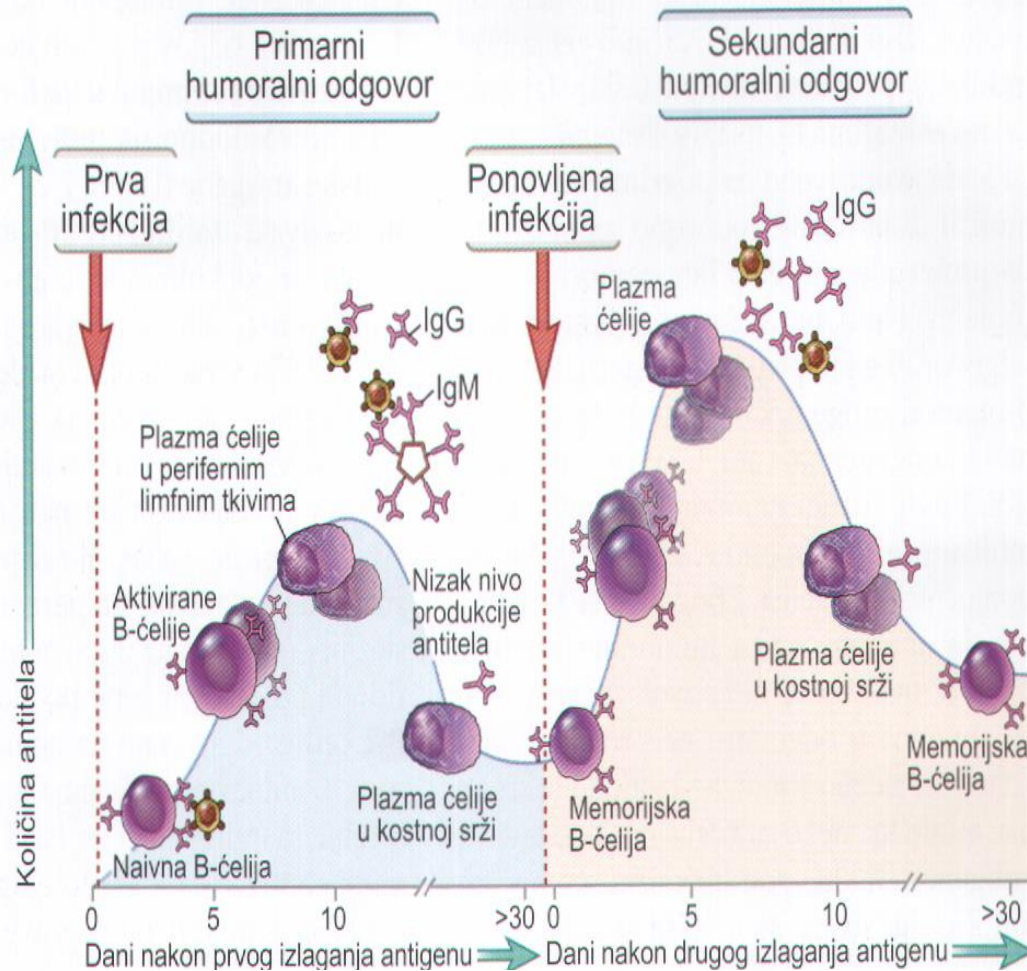
## Хуморални одговор на **T-** независне антигене:

### **НИСУ ПРОТЕИНИ**

1. Нема, или је слабо изражена промена класе антитета
2. Нема, или је слабо изражено сазревање афинитета антитета
3. Углавном нема меморијских В лимфоцита

**НЕМА СЕКУНДАРНОГ  
ОДГОВОРА**

A



## Карактеристике примарног и секундарног имунског одговора

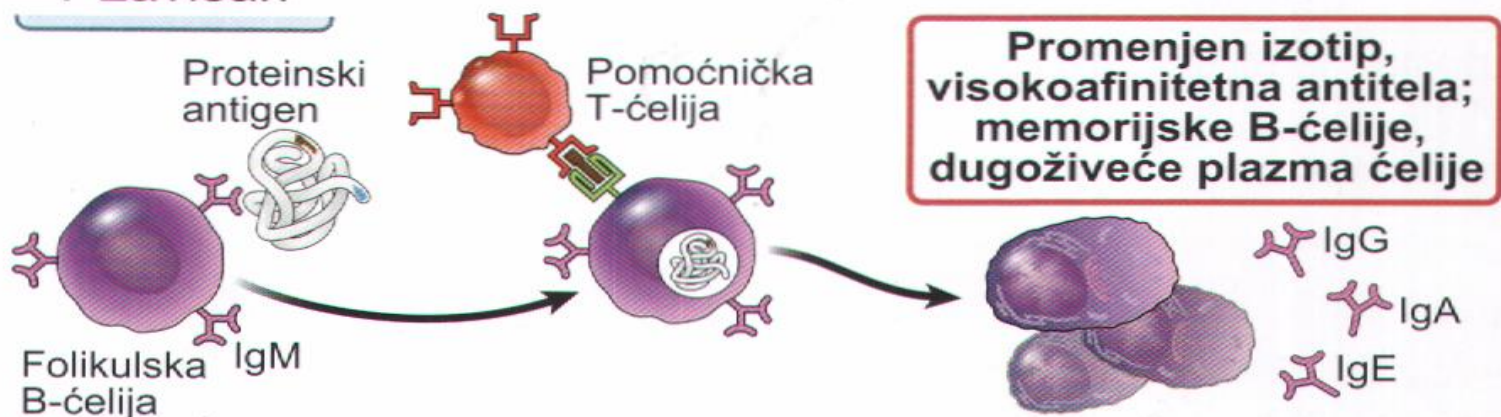
B

|                         | Primarni odgovor                           | Sekundarni odgovor   |
|-------------------------|--|--|
| Vreme posle imunizacije | Obično 5–10 dana                           | Obično 1–3 dana  |
| Maksimalan odgovor      | Manji                                      | Veći   |
| Izotip antitela         | Obično IgM>IgG                             | Relativan porast IgG, a u određenim situacijama, IgA ili IgE (promena izotipa teških lanaca) |
| Afinitet antitela       | Niži prosečan afinitet, veća varijabilnost | Viši prosečan afinitet (sazrevanje afiniteta)  |

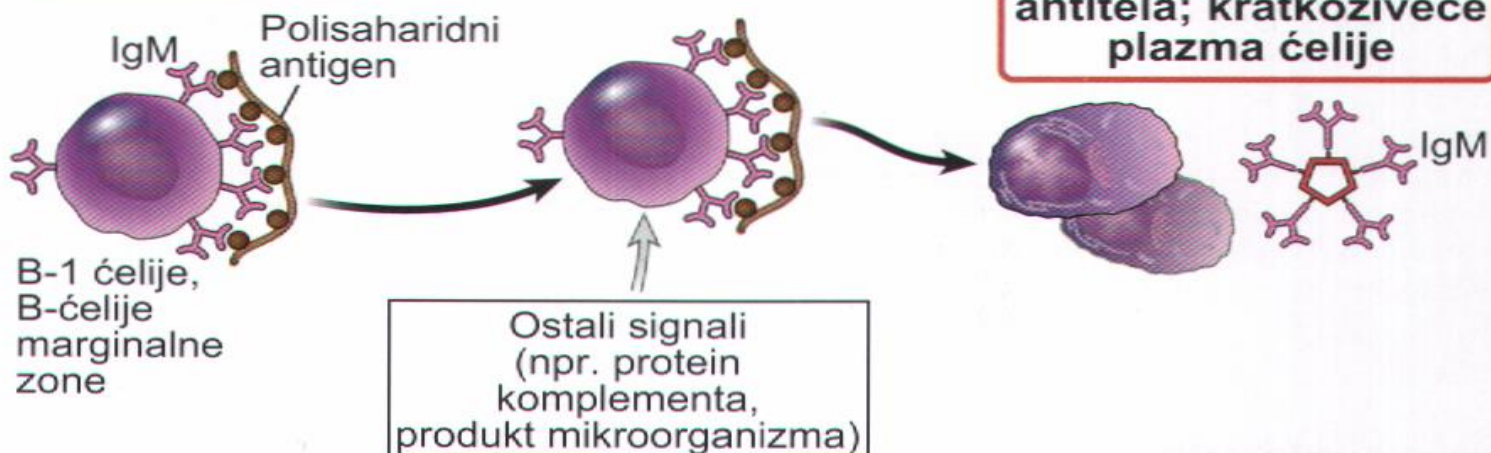


# Субпопулације В лимфоцита

## T-zavisan



## T-nezavisan



# Хуморални одговор на (Т-зависне) антигене...

...почиње у лимфном ткиву, када В лимфоцит препозна **НАТИВНИ** антиген.

<http://www.youtube.com/watch?v=hQmaPwP0KRI>

# Стимулација В лимфоцита антигеном

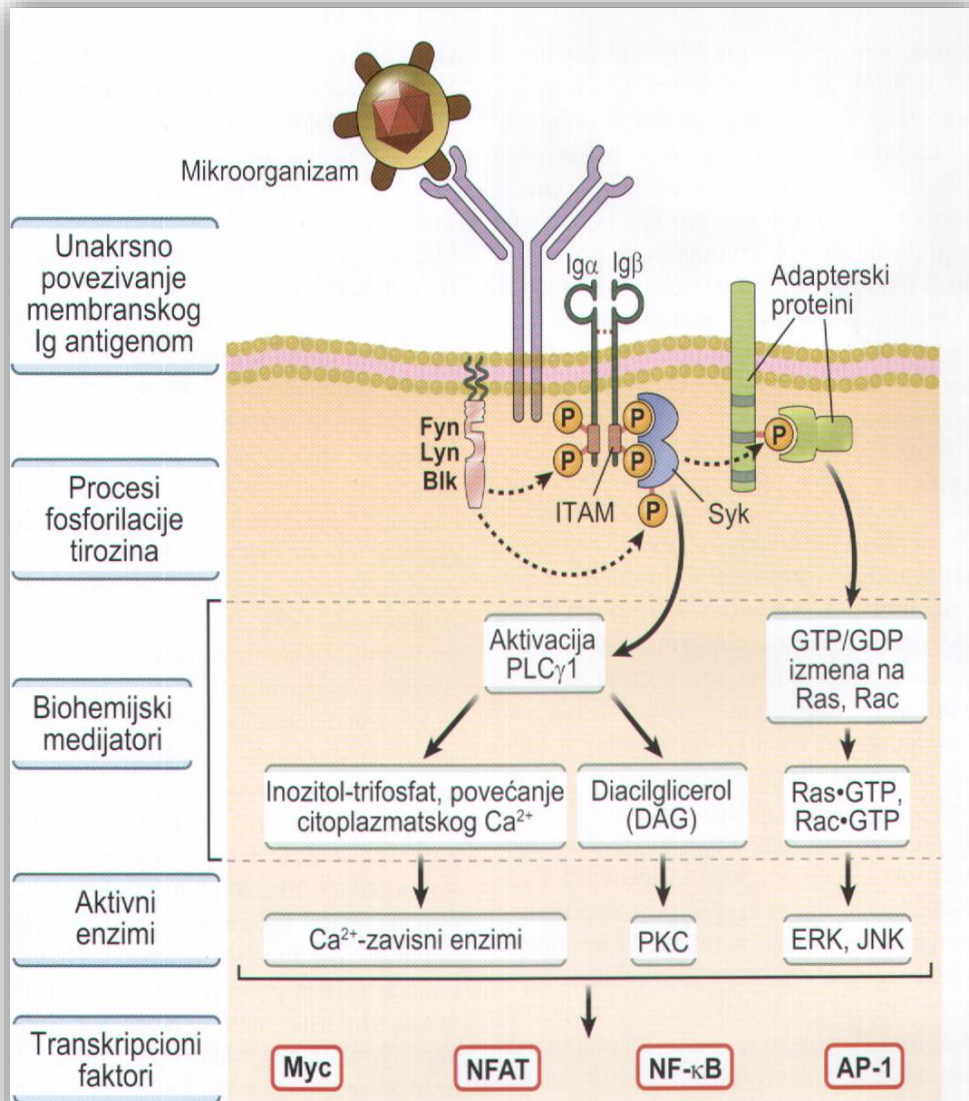
Антигени микроорганизама се из ткива лимфом  
или путем крви транспортују и концентришу  
у фоликулима и маргиналним зонама  
периферних лимфних органа...

...ту их препознају В лимфоцити специфични за  
антиген...

...што покреће сигналне путеве односно активацију  
ћелије...

Како у одговору на протеинске, тако и у одговору на  
непротеинске антигене активација лимфоцита  
захтева и додатне (друге) сигнале.

Антиген индукује **АКТИВАЦИЈУ** В лимфоцита тако што својим детерминантама групише рецепторе што покреће трансдукцију сигнала према једру



BCR комплекс чине BCR (Ig), Igα и Igβ ланац

Пренос сигнала захтева унакрсно повезивање два или више BCR

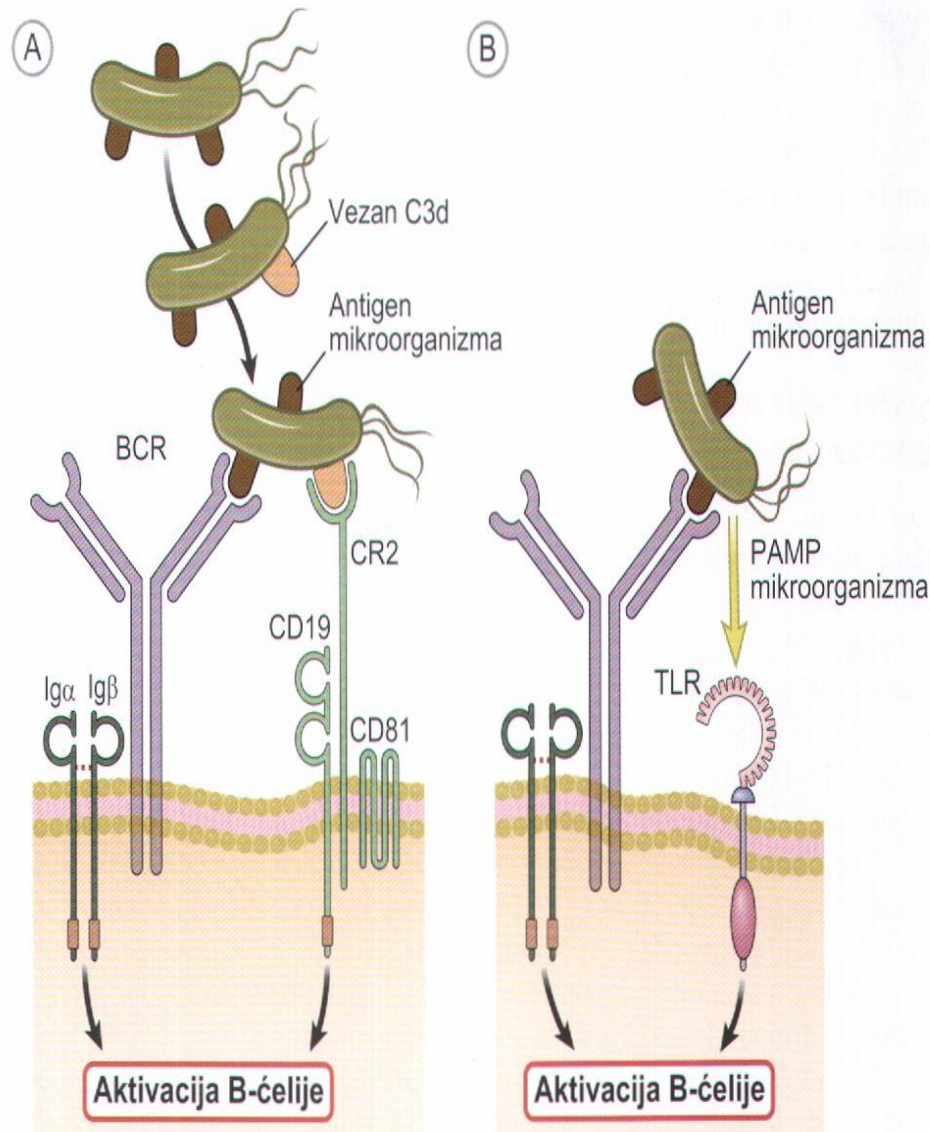
Igα и Igβ ланац В лимфоцита аналогни су CD3 и ζ ланцу Т лимфоцита

Igα и Igβ ланац садрже ITAM секвенце

Крајњи резултат је активација транскрипционих фактора



# Улога C3d у активацији В лимфоцита



## ДРУГИ СИГНАЛ

TLR  
CD40

ДЕО ПРВОГ  
СИГНАЛА (слично  
корцепторима)

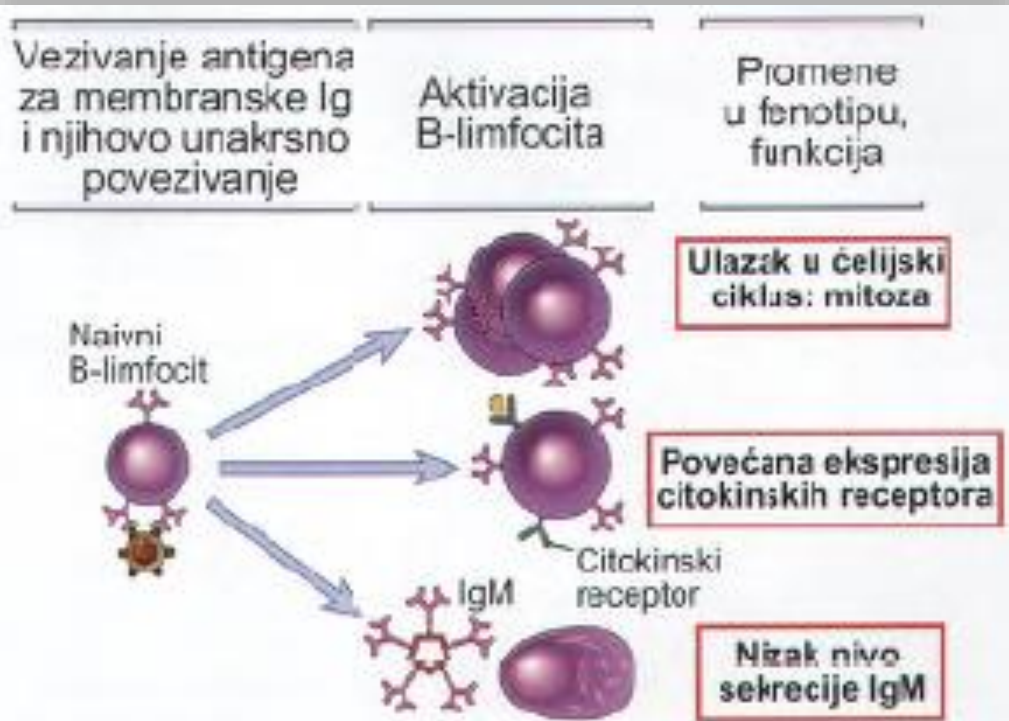
CR2 = CD21

ЕВ вирус



# ПРОЛИФЕРАЦИЈА и ДИФЕРЕНЦИЈАЦИЈА

## В лимфоцита



| B-ćelijski odgovor na antigen             | Značaj   |
|---|--|
| Ulazak u ćelijski ciklus, mitozu          | Klonska ekspanzija   |
| Povećana ekspresija citokinskih receptora | Sposobnost da odgovori na citokine koje proizvode pomoćne T-ćelije |
| Migracija iz limfnih folikula             | Interakcija sa pomoćnim T-ćelijama                                 |
| Sekrecija niskih nivoa IgM                | Rana faza humoralnog imunskog odgovora                             |

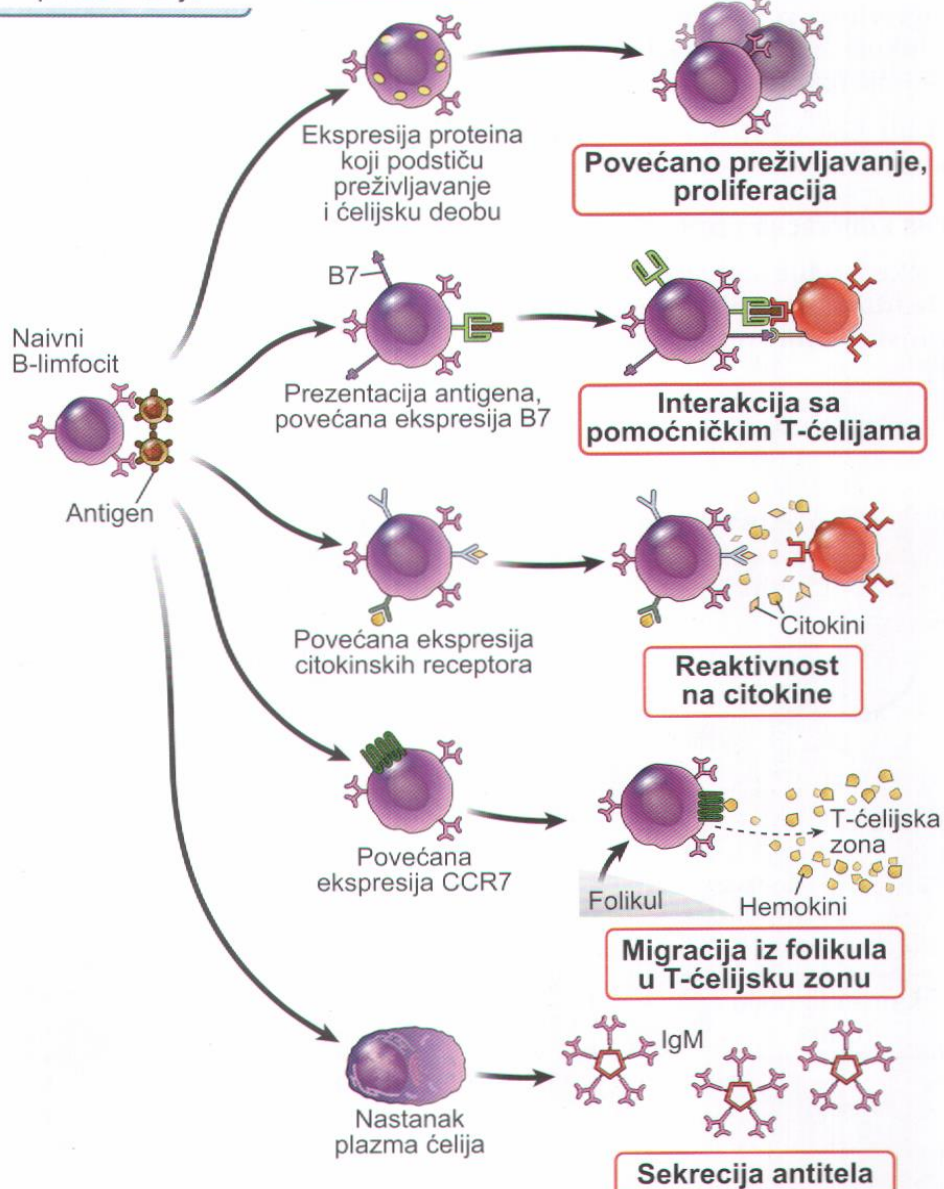
В лимфоцити у одговору на Т – **независне антигене** синтетишу више IgM и почињу да их секретију – рани хуморални имунски одговор.

Осим пролиферације и диференцијације В лимфоцит се припрема за кооперацију са Т лимфоцитима (**протеински антигени**)...

Vezivanje antigena  
za membranske Ig  
i njihovo unakrsno  
povezivanje

Promene  
u aktiviranim  
B-ćelijama

Funkcionalne  
posledice



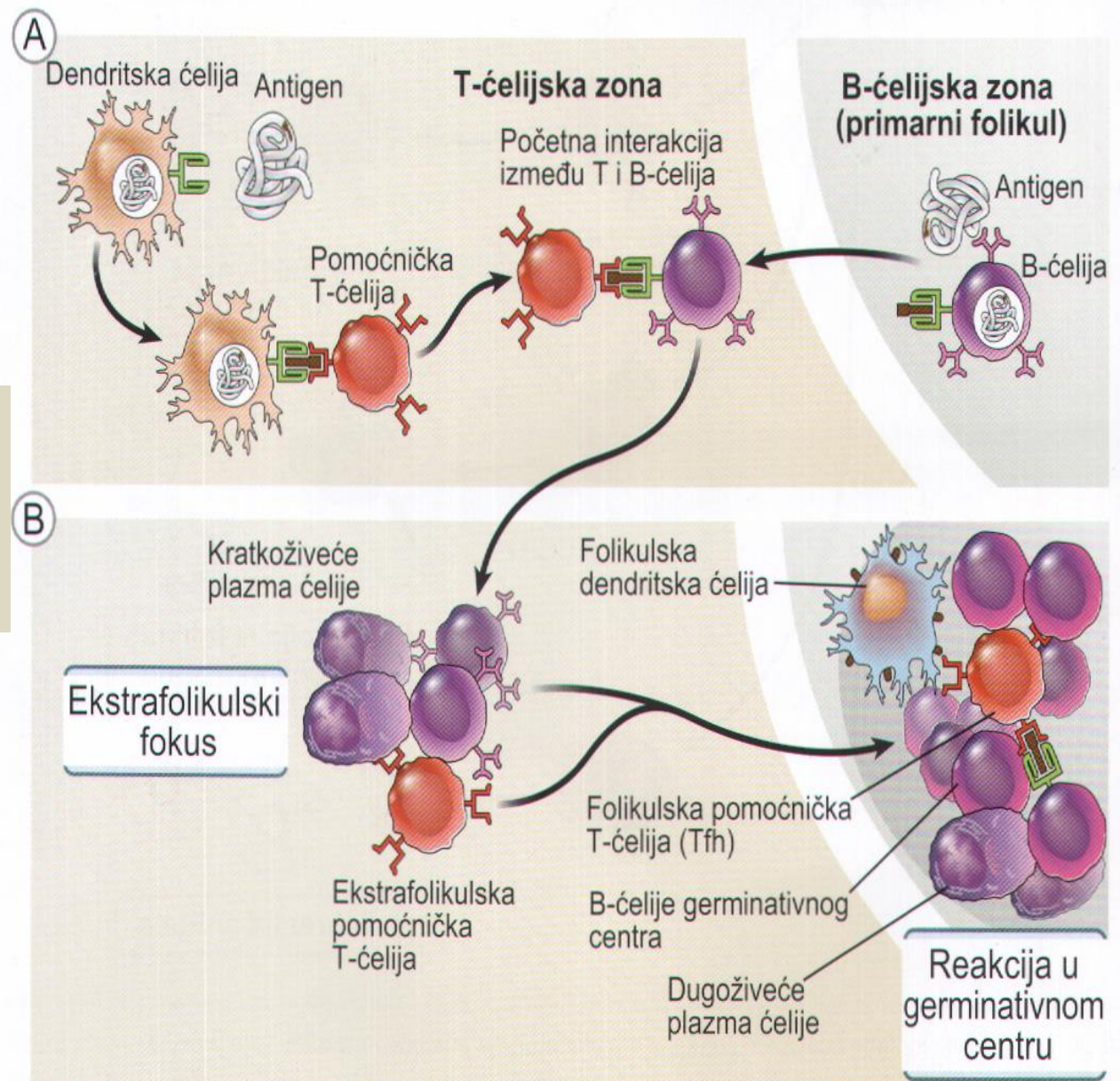
...

Већина солубилних **протеинских** антигена није способна да истовремено ангажује већи број рецептора – то није довољно за пролиферацију и диференцијацију, али изазивају већу експресију B7 што обезбеђује други сигнал T лимфоцитима, а такође и ...

...да појачају сопствену експресију рецептора за цитокине и да смање експресију рецептора за хемокине присутне у фоликулима што им омогућује да мигрирају према ивицама фоликула тј. у правцу T зона лимфних органа.

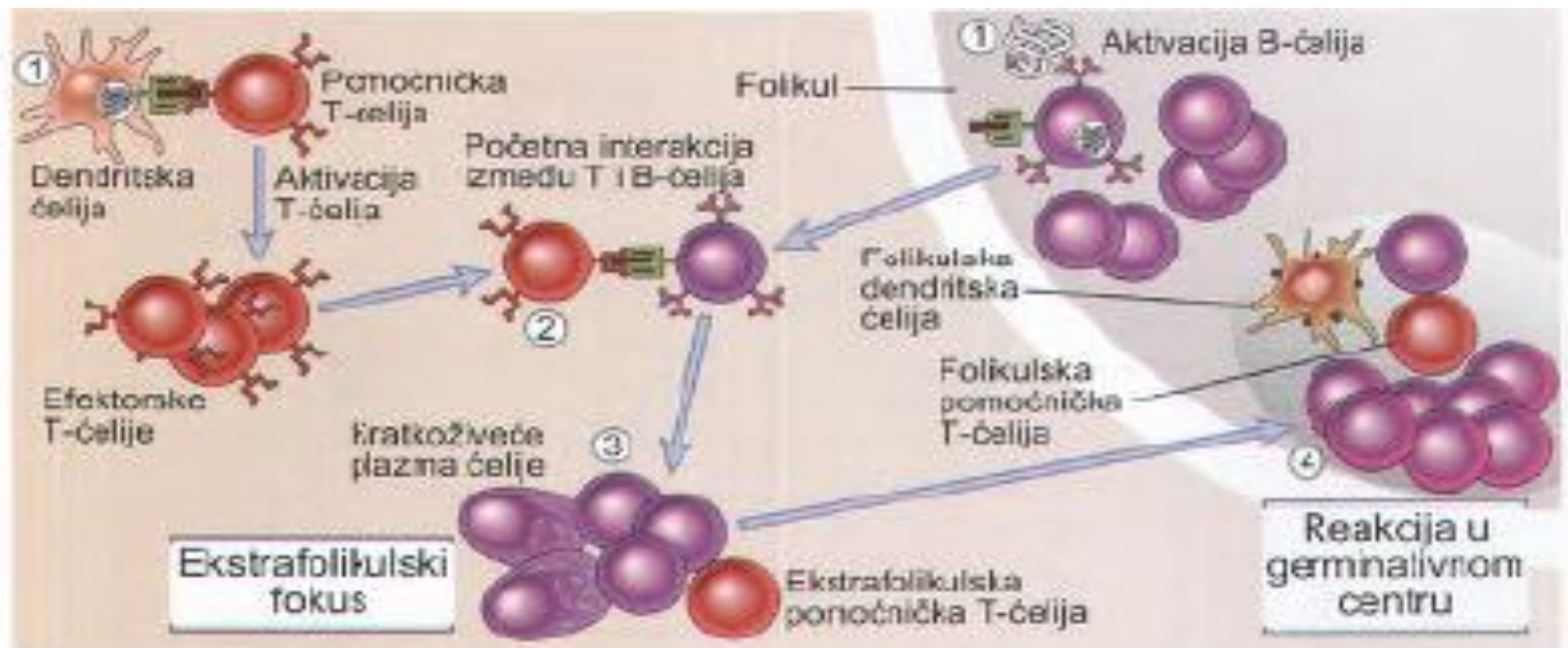


Редослед догађаја у  
Т-зависном  
хуморалном  
имунском одговору



# ИНТЕРАКЦИЈА CD4+Th и В лимфоцита у одговору на протеинске (Т зависне) антигене

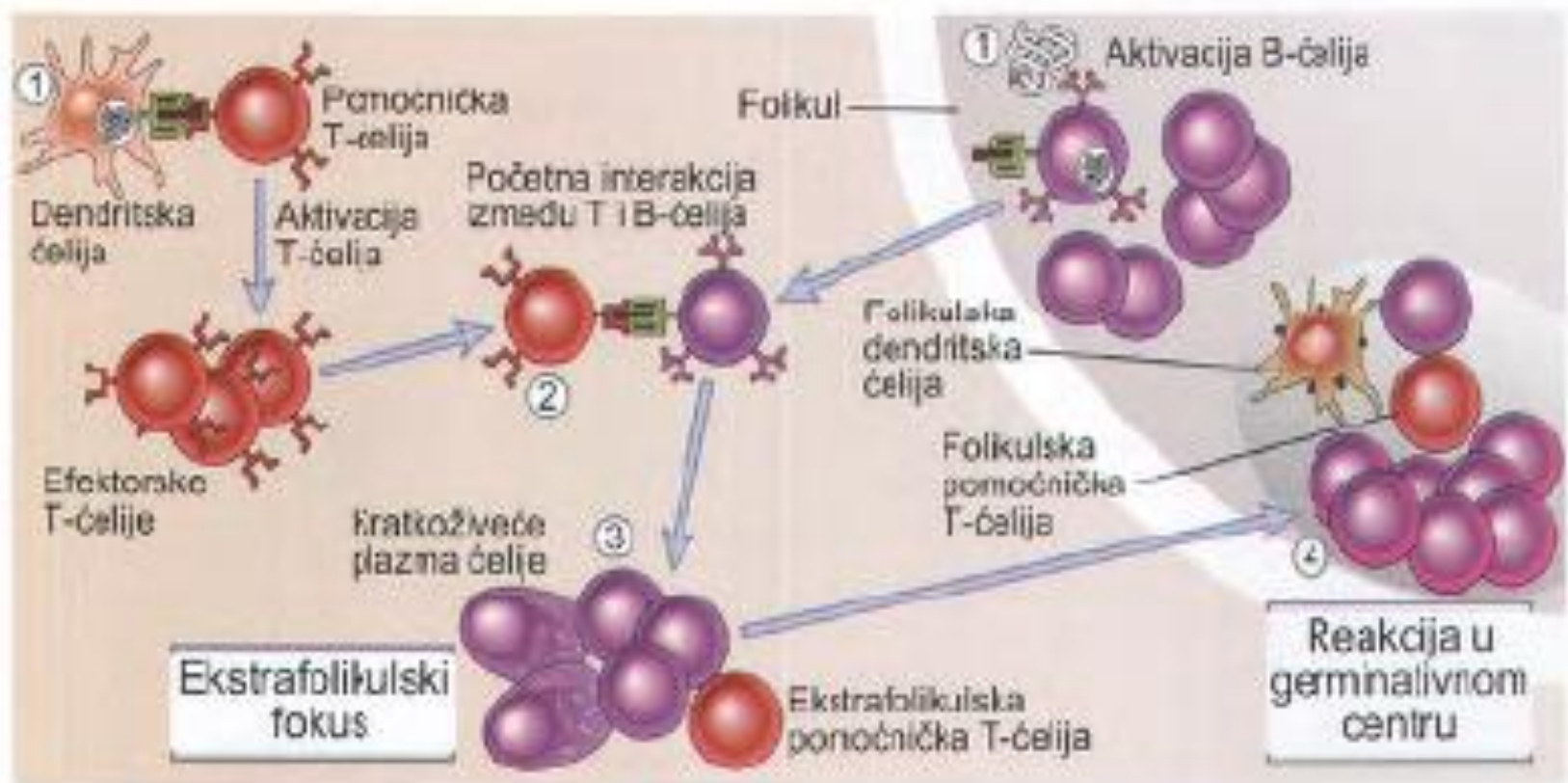
1. CD4 Т лимфоцити се активирају у паракортексу у контакту са дендритским ћелијама; В лимфоцити се активирају у фоликулима.
2. Т и В лимфоцити интерагују изван фоликула (CD40:CD40L интеракција)
3. Екстрафоликуларни фокуси; В лимфоцити диференцирају у плазмоците и продукују мању количину антитела (дешава се и ограничена промена изотипа), а неки од Т лимфоцита диференцирају у фоликуларне помагачке Т лимфоците ( $T_{fh}$ )





...

4. Активирани В лимфоцити и  $T_{fh}$  мигрирају у фоликул где се након њихове интеракције формирају герминативни центри (места интензивне пролиферације В лимфоцита, промене класе, соматских мутација и сазревања афинитета, настанка меморијских В лимфоцита и настанак дугоживећих плазмоцита).



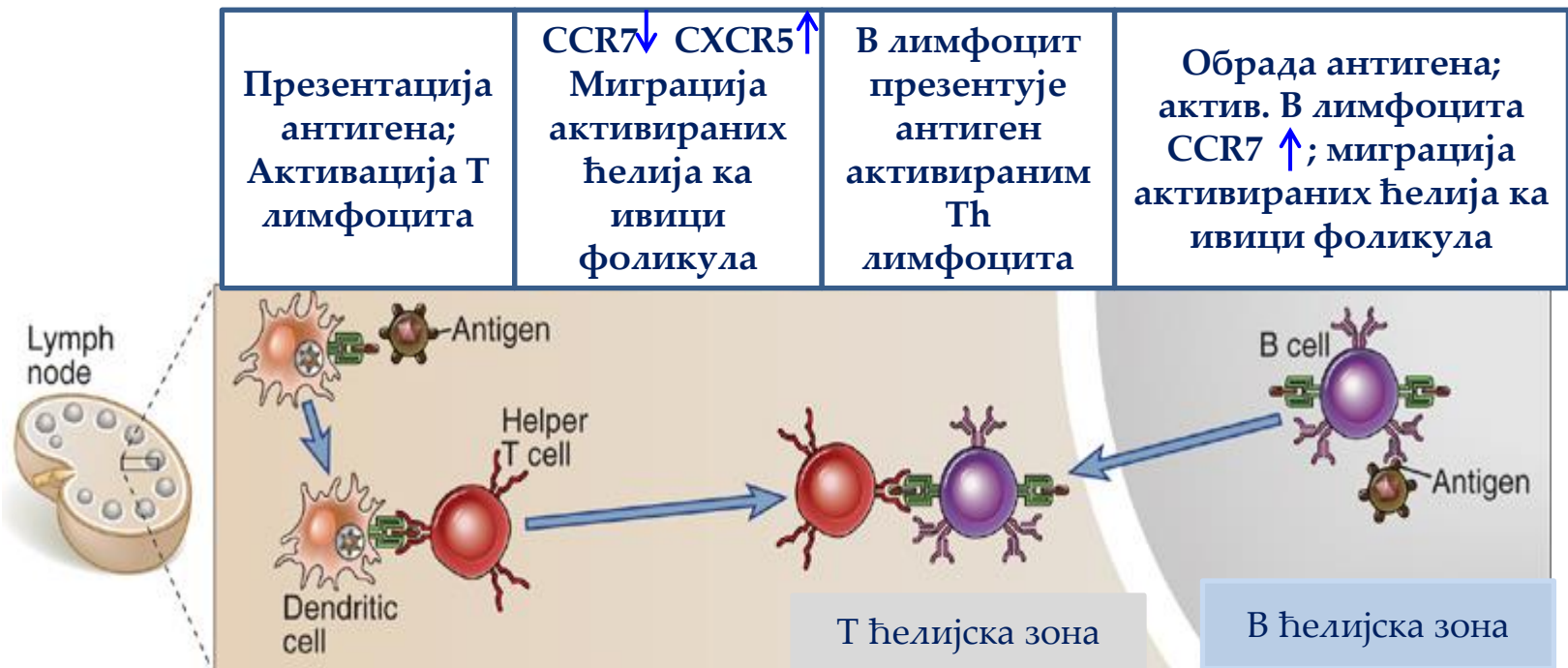
Ефекторски CD4+T лимфоцити губе експресију CCR7...

... већина од њих мигрира на место уласка  
антигена,

...а мањи број мигрира у сусрет В лимфоцитима,  
према ивицама лимфних фоликула.

# Иницијална активација Т и В лимфоцита

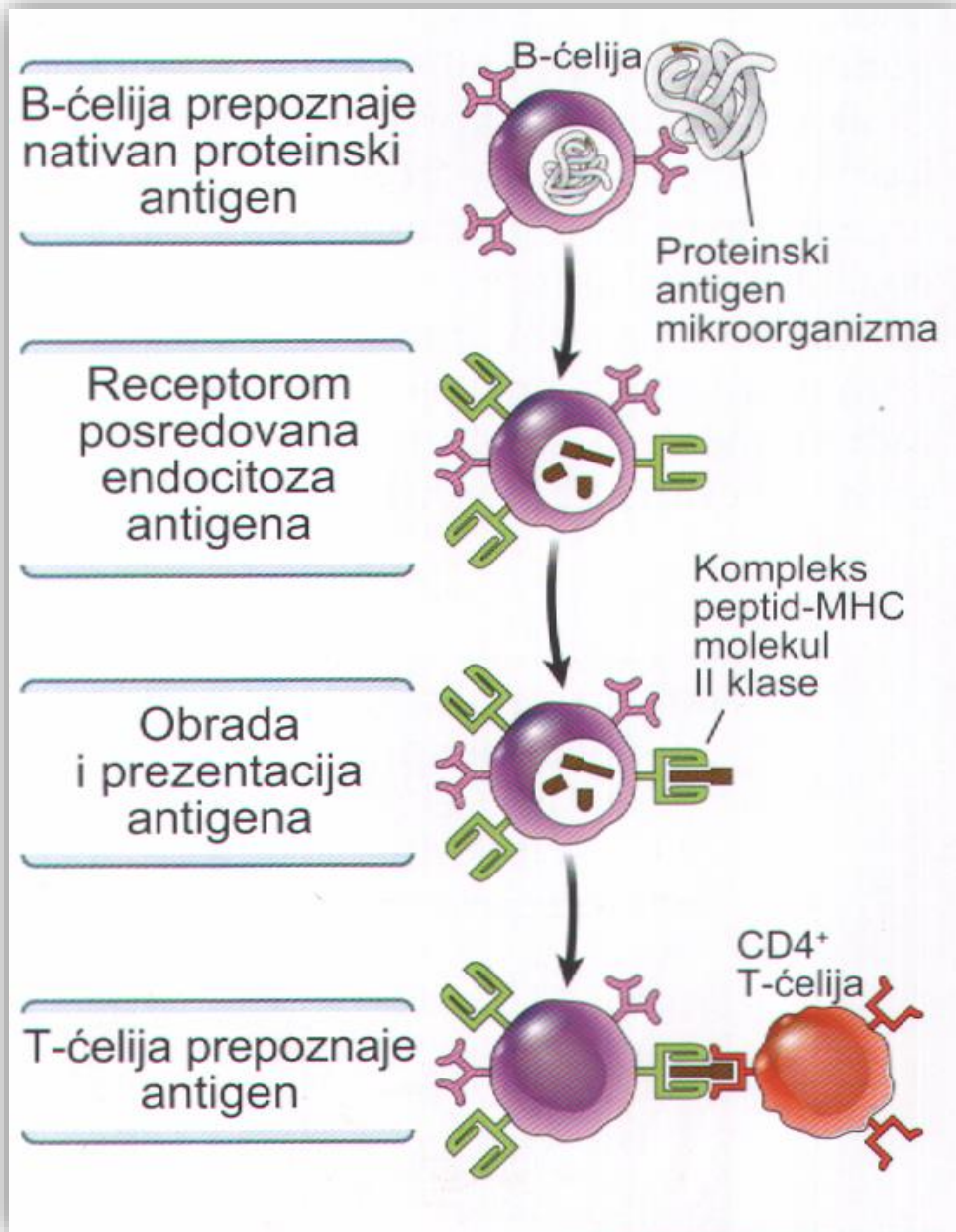
Усмерена миграција активираних В и Т лимфоцита једних према другима зависи од промена у експресији одређених хемокинских рецептора



**Т лимфоцити:** експресија CD40L, CXCR5, смањење експресије CCR7

**В лимфоцити:** повећање експресије CCR7, а смањење CXCR5; повећање експресије CD69 (оне могућава се излазак из лимфног чвора); подстичу се све функције В лимфоцита које су важне за процес презентације антигена.

# В лимфоцит ПРИКАЗУЈЕ пептид CD4+Th лимфоцитима



В лимфоцити су веома ефикасне APC, али само за антигене које специфично препознају и способне су да активирају (експримирају B7) ефекторске али не и наивне Th лимфоците.

## Активација специфичног клона В лимфоцита

- ✓ Специфичност BCR за антиген
- ✓ Фагоцитоза посредована BCR
- ✓ Цитокини и CD40L

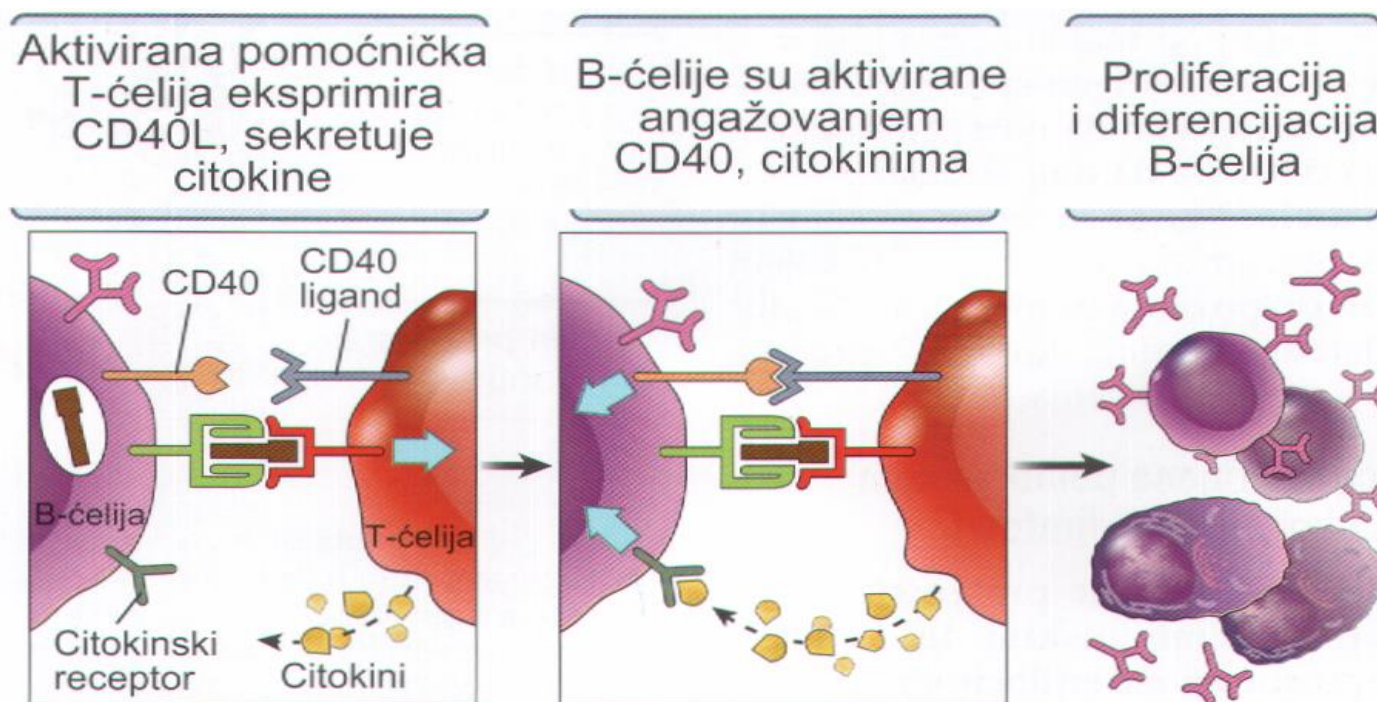


# CD4+Th костимулаторима и цитокинима ДОДАТНО АКТИВИРА В лимфоцит...

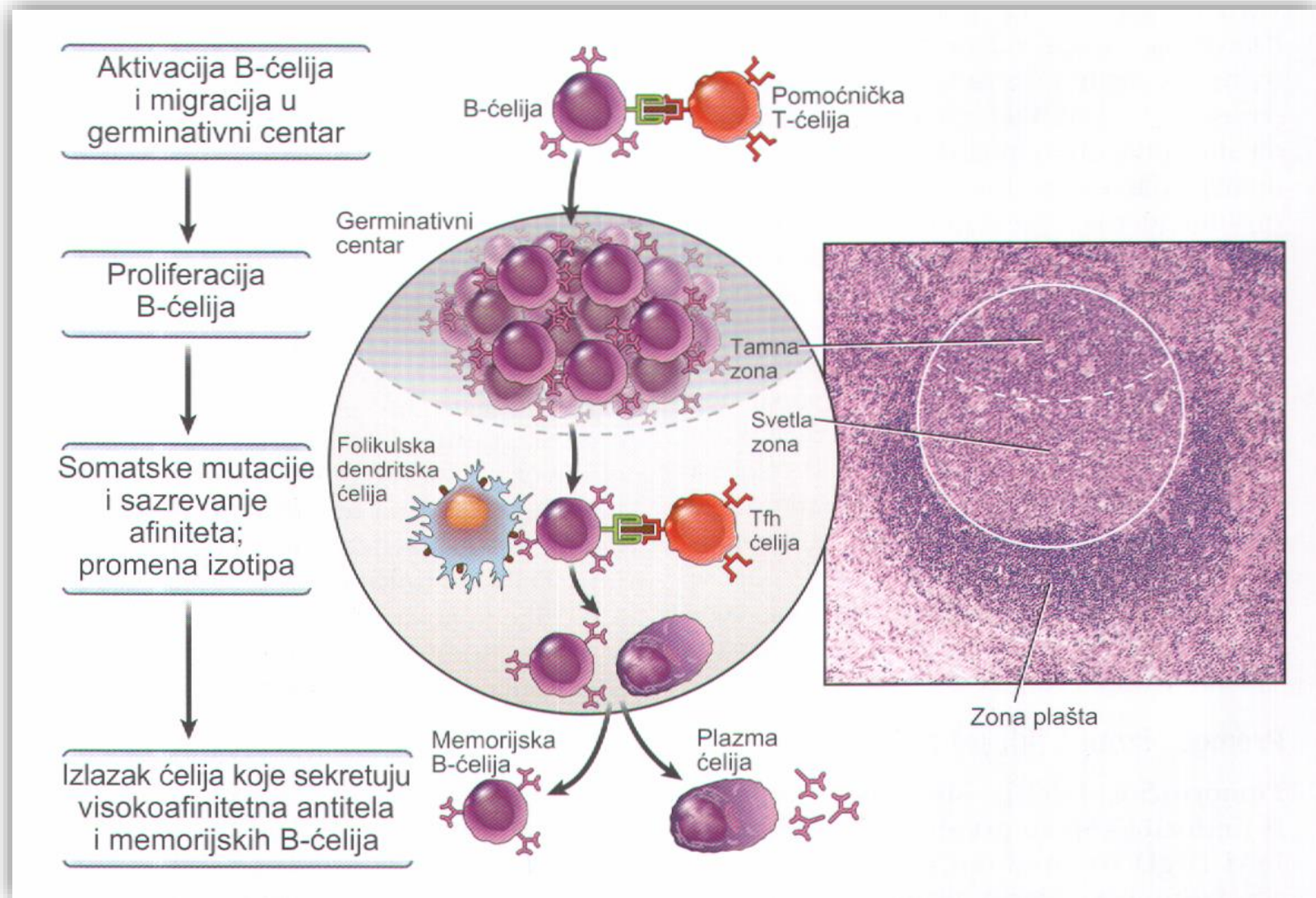
...тако што експримира **CD40L**  
...и тако што секретује **цитокине**

Ангажовање **CD40** испоручује В лимфоцитима **пролиферативни** сигнал као и **сигнал за синтезу антитела, промену класе** и **сазревање афинитета**

**Цитокини** појачавају овај сигнал али га и модулирају тако што утичу на класу антитела али и на сазревање афинитета



За многе од догађаја који се дешавају у потпуно развијеном хуморалном имунском одговору неопходно је учешће специјализованих помагачких Т лимфоцита



# Фоликулярни помагачки Т лимфоцити

Неки од активираних помагачких Т лимфоцита након интеракције са В лимфоцитима диферентују у фоликулярне помагачке Т лимфоците ( $T_{fh}$ ), који експримирају висок ниво хемокинских рецептора CXCR5 који их води у лимфне фоликуле.

$T_{fh}$  могу да се развију од неопредељених ћелија, али и од Th1, Th2 или Th17 лимфоцита.

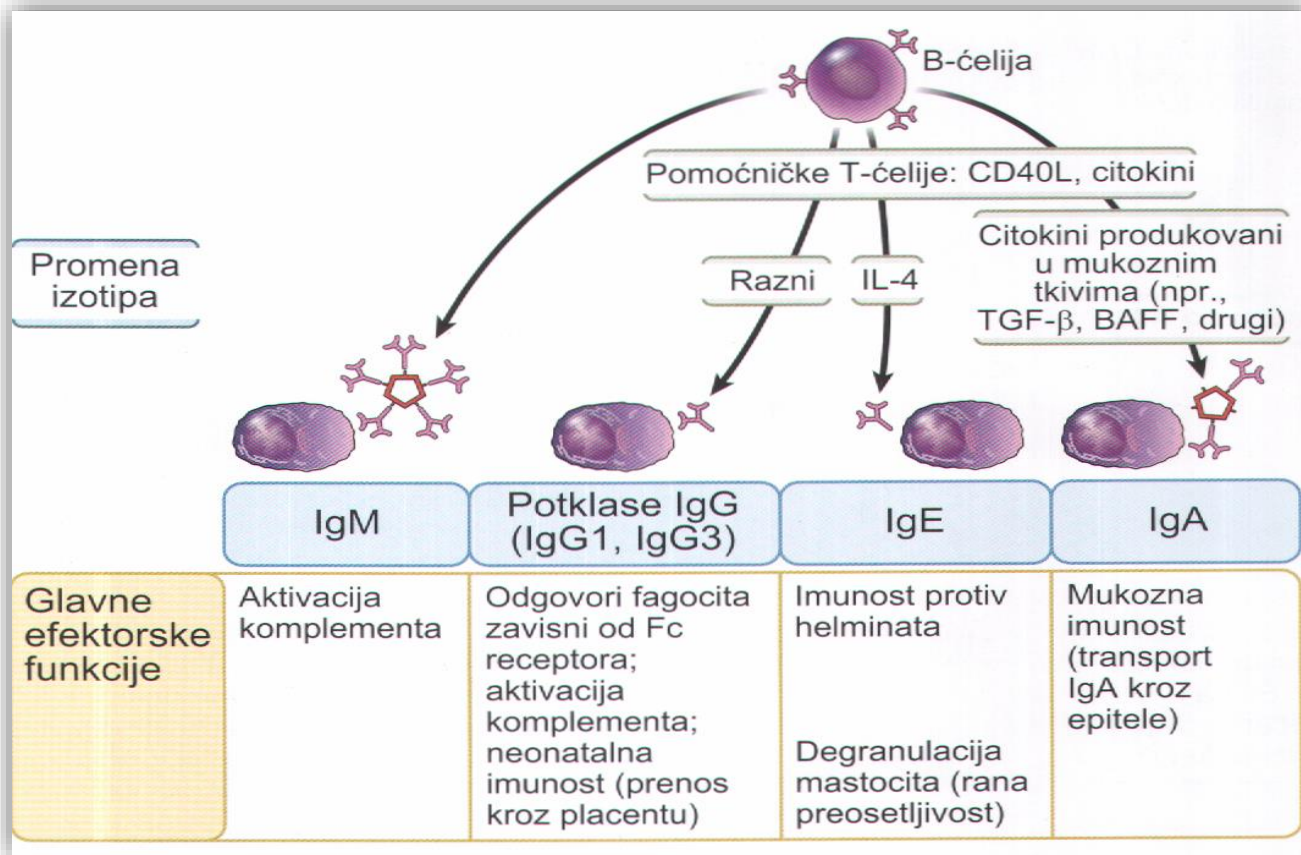
За настанак  $T_{fh}$  важна је интеракција ICOS на CD4+Т лимфоцитима са ICOS лигандом на В лимфоцитима.

$T_{fh}$  лимфоцити продукују IL-21 који је важан за продукцију антитела.

$T_{fh}$  могу да секретују IFN $\gamma$ , IL-4 и IL-17 и усемравају промену изотипа.



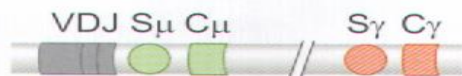
# CD4+Th индукује **ПРОМЕНУ КЛАСЕ** антитела које синтетише В лимфоцит



Промена класе омогућује прилагођавање хуморалног одговора врсти микроорганизама

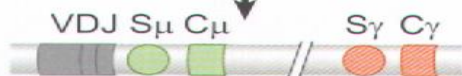
Промену класе **иницира** контакт CD40 (B) CD40 лиганд (T) а **усмеравају** различити цитокини. Ако нема контакта синтетише се само IgM. (**хипер IgM синдром који је у вези са X хромозомом** – инактиван ген за CD40 лиганд који се налази на том хромозому)

Rearanžirana DNK  
u ćelijama koje  
produkuju IgM



Signali poreklom  
od pomoćničkih  
T-ćelija (CD40  
ligand, citokini)

Indukcija AID



AID



Rekombinacija  
Sμ sa Sγ,  
isecanje C-gena  
između njih



Transkripcija;  
obrada RNK



Translacija



## Молекулска основа промене класе антитела

Рекомбинација која изазива  
промену класе антитела  
(енгл. *switch recombination*) је  
рекомбинација на нивоу **DNK**  
**ланца**

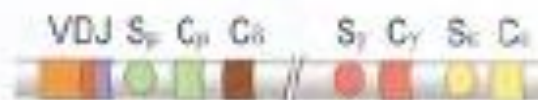
Контакт CD40 – CD40L  
индукује експресију **AID** (од  
енгл. *activation induced*  
*deaminase*).

S (μγс) (*switch*) региони – нема  
га само испред δ.

Naivna B-ćelija



Rekombinovana  
DNK u ćelijama  
koje proizvode IgM



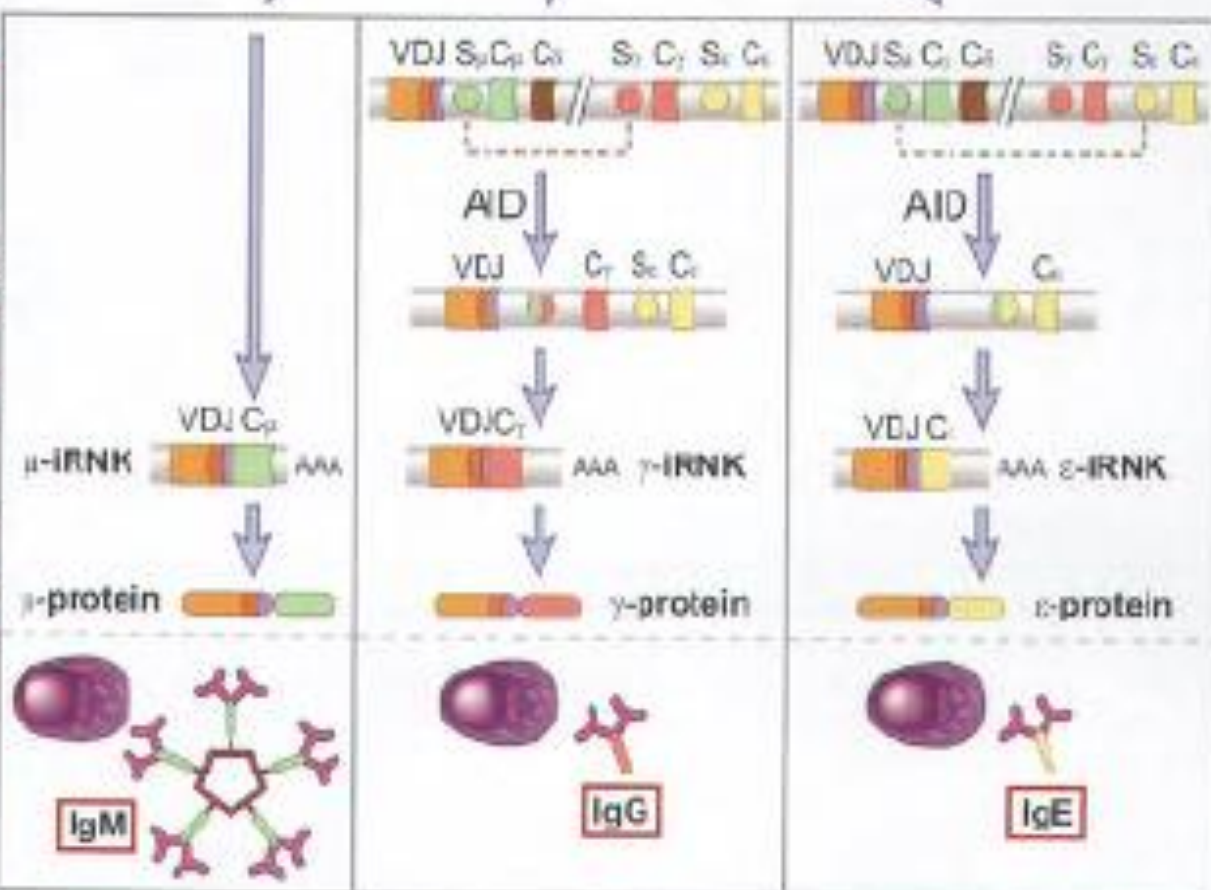
Nema signala od  
pomoćničkih T-ćelija

Signali od pomoćničkih  
T-ćelija (CD40 ligand, citokini)

U odgovoru  
na T-ćelijske  
signale,  
rekombinacija  
S $\mu$  sa S $\gamma$  ili S $\epsilon$ ;  
isceranje C-gena  
između njih

Transkripcija;  
obrada RNK

Translacija



# САЗРЕВАЊЕ АФИНИТЕТА антитела...

...је процес којим се повећава афинитет антитела произведених у одговору на **протеинске** антигене код поновљеног или продуженог излагања истом антигену

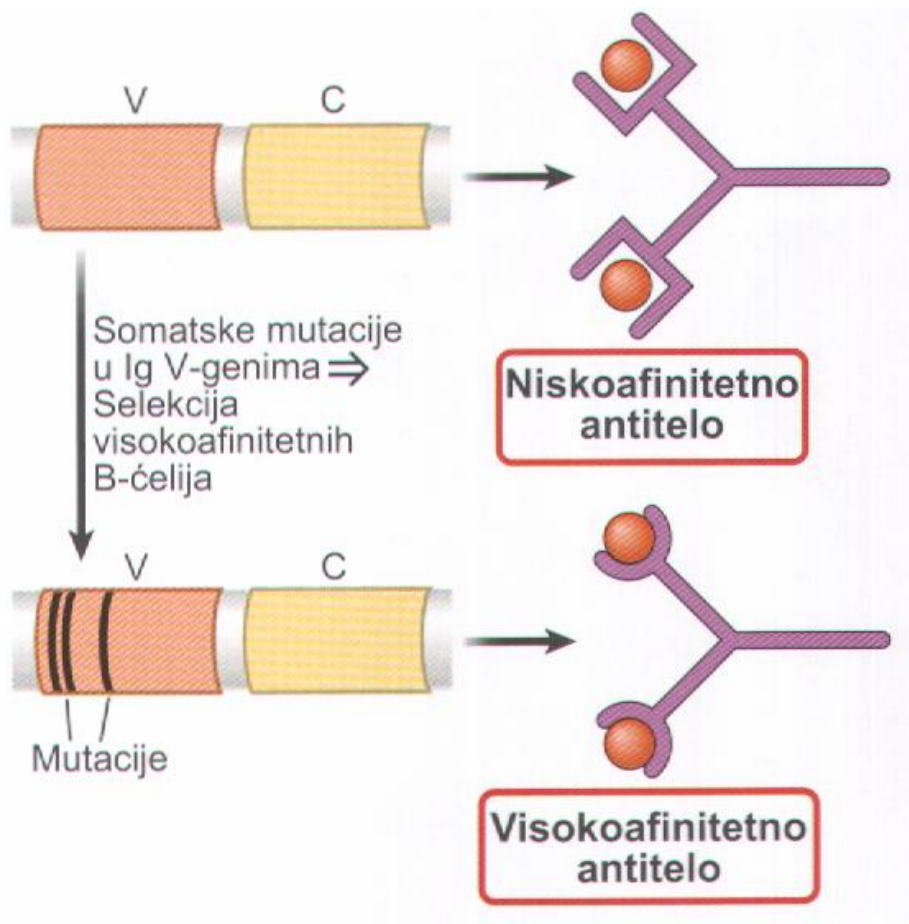
...је стога важан за **перзистентне** и **рекурентне** инфекције

...у основи овог процеса је селекција соматских тачкастих хипермутација гена за CDR регионе

Мутације ових региона зависе од Th лимфоцита, а селекцију пожељних мутација обавља **FDC**.



...



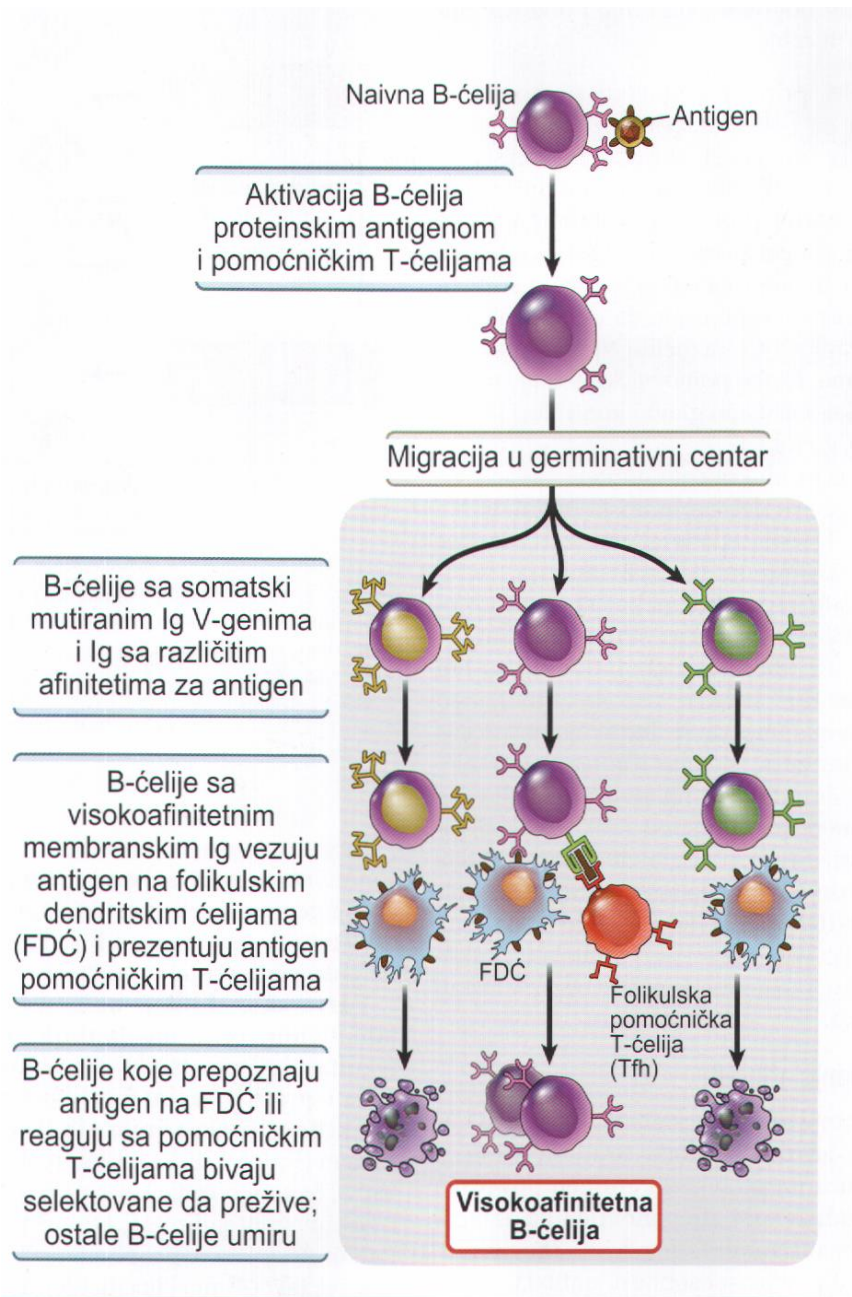
Поменути ензим **AID** осим што омогућује промену класе, мења и нуклеотиде на месту новог споја.

Учесталост ових мутација је 1000 пута већа за ове гене него за било које друге (соматске хипермутације).

Тако настају В клонови са рецепторима различитог афинитета

В лимфоцити, у герминативном центру, су веома склони апоптози. Од ње их може заштитити само **препознавање антигена** и/или **сигнал од Th**.





**Антитела настала раније током одговора се везују за антиген – активира се комплемент.**

**Такви комплекси се везују за Fc рецептор и рецепторе за комплемент на FDC.**

**Опстају само они В лимфоцити чији се рецептори вежу за антигене приказане на FDC високим афинитетом.**

**В лимфоцити такође могу да презентују пептиде протеинских антигена T<sub>h</sub> лимфоцитима што им такође може омогућити преживљавање**

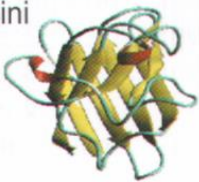

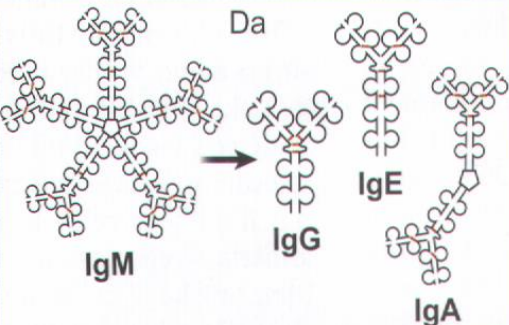
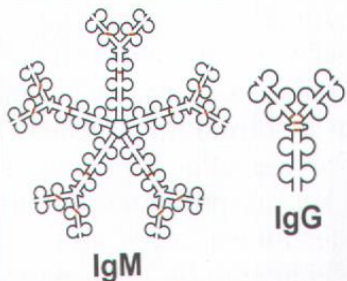
# Хуморални одговор на **Т–независне антигене:**

*Знамо да...*

**...у одговору на ове антигене не учествују Т лимфоцити јер они *виде* само пептиде**

**...су Т-независни антигени: полисахариди, липиди, липополисахариди, нуклеинске киселине...**

**...многе бактерије поседују ове антигене у својим овојницама и да су у одбрани од њих битна антитела која олакшавају фагоцитозу и активирају комплемент**

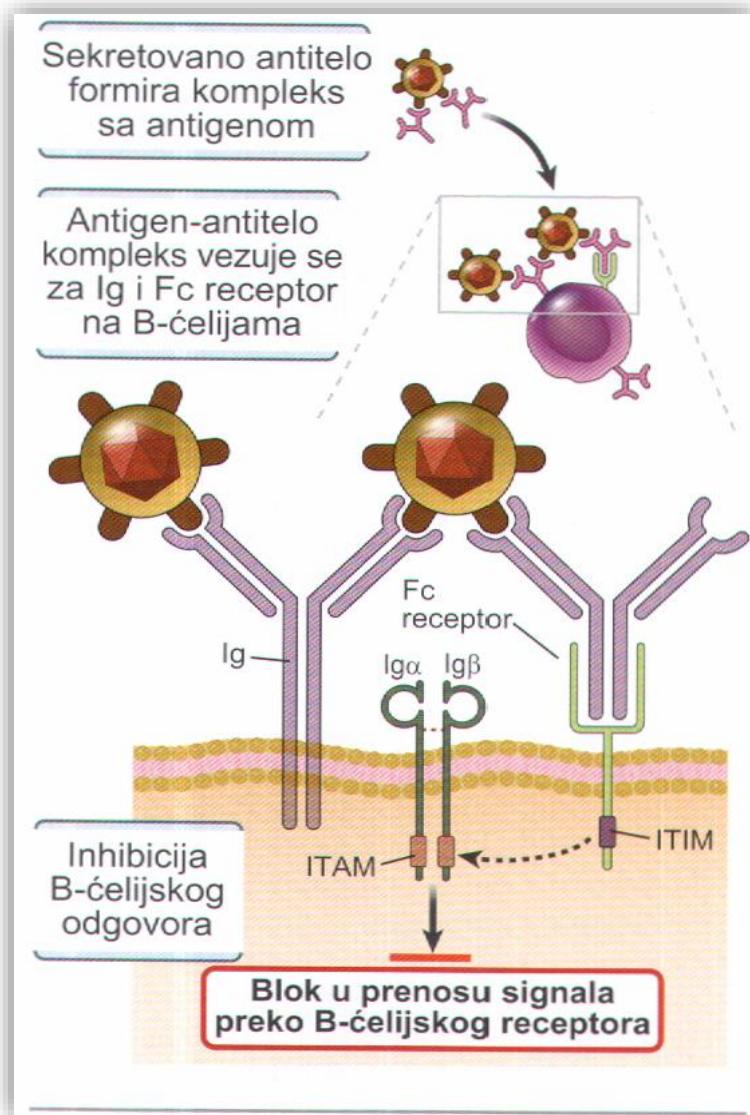
|  | Timus-zavisni antigen   | Timus-nezavisni antigen  |
|--|---|--|
| Hemijska priroda                         | Proteini<br> | Polimerni antigeni, naročito polisaharidi, takođe glikolipidi, nukleinske kiseline<br> |
| Svojstva humoralnog odgovora             |   |  |
| Promena izotipa                          | Da<br>       | Nizak nivo promene u IgG<br>   |
| Sazrevanje afiniteta                     | Da  | Slabo izraženo ili ne postoji  |
| Plazma ćelije                            | Dugoživeće  | Kratkoživeće   |
| Sekundarni odgovor (memorijske B-ćelije) | Da  | Postoji samo kod nekih polisaharidnih antigena   |

**В лимфоцити маргиналне зоне слезине су одговорни за хуморални имунски одговор на Т – независне антигене пореклом из крви.**

**В-1 лимфоцити одговарају на Т – независне антигене у слuzницама и перитонеуму**



# Регулација хуморалног имунског одговора антителима (повратна регулација антителима)



**Fc $\gamma$ RIIb (CD32)**

Овај механизам се користи у терапији неких инфламаторних болести, тако што се дају интравенски Ig (IVIG).

# Ефекторски механизми хуморалне имуности

*Елиминација екстрацелуларних  
микроорганизама и токсина*

*Ефекторске функције антитела*



*...научили смо да је хуморална имуност...*

**... тип стеченог имунског одговора у којем главну  
улогу играју антитела**

**... механизам одбране од **екстраћелијских**  
микроорганизама и њихових токсина**

**...да антитела не могу да уђу у ћелије**

*...остаје да научимо...*

...да спречавање инфекције (**превенцију**) обављају само антитела и то тако што онемогућају микроорганизме да се вежу и уђу у ћелије домаћина

...да се антитела везују за токсине и тако их неутралишу

...да антитела елиминишу микроорганизме, токсине и инфициране ћелије из организма

...да антитела обављају важну улогу и у одбрани од **интраћелијских** микроорганизама, јер могу да се вежу за њих пре него што уђу у ћелију или приликом преласка из ћелије у ћелију

*...остаје да научимо...*

**...да су поремећаји у синтези антитела повезани  
са повећаном пријемчивошћу за многе  
бактерије, вирусе и паразите**

**...да већина ефикасних вакцина делује тако што  
подстиче синтезу неутралишућих антитела**

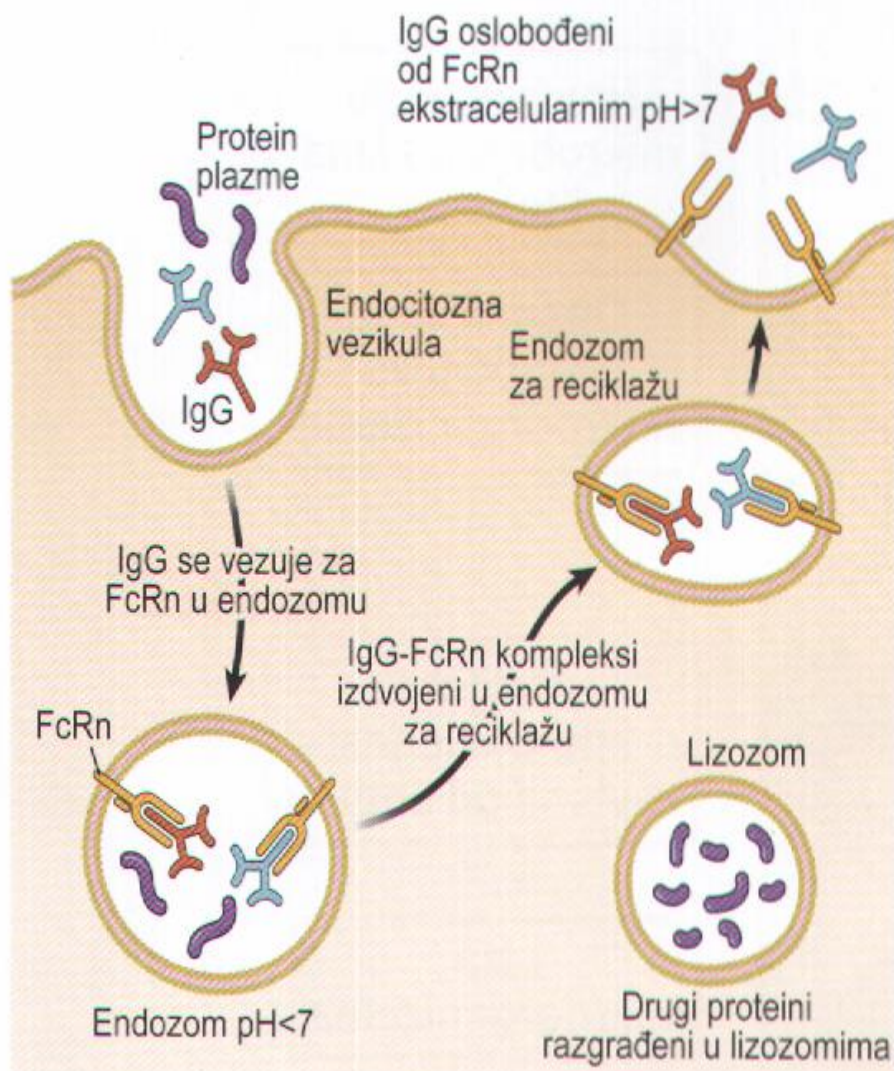
# Особине антитела које су битне за њихове ефекторске функције

- ✓ Антитела делују, у читавом организму, на местима удаљеним од места стварања
- ✓ Протективна антитела која настају у току **примарног** одговора производе се у већој количини и током сваког наредног (**секундарног**) одговора на исти антиген (дугоживећи плазмоцити и меморијски В лимфоцити)

...

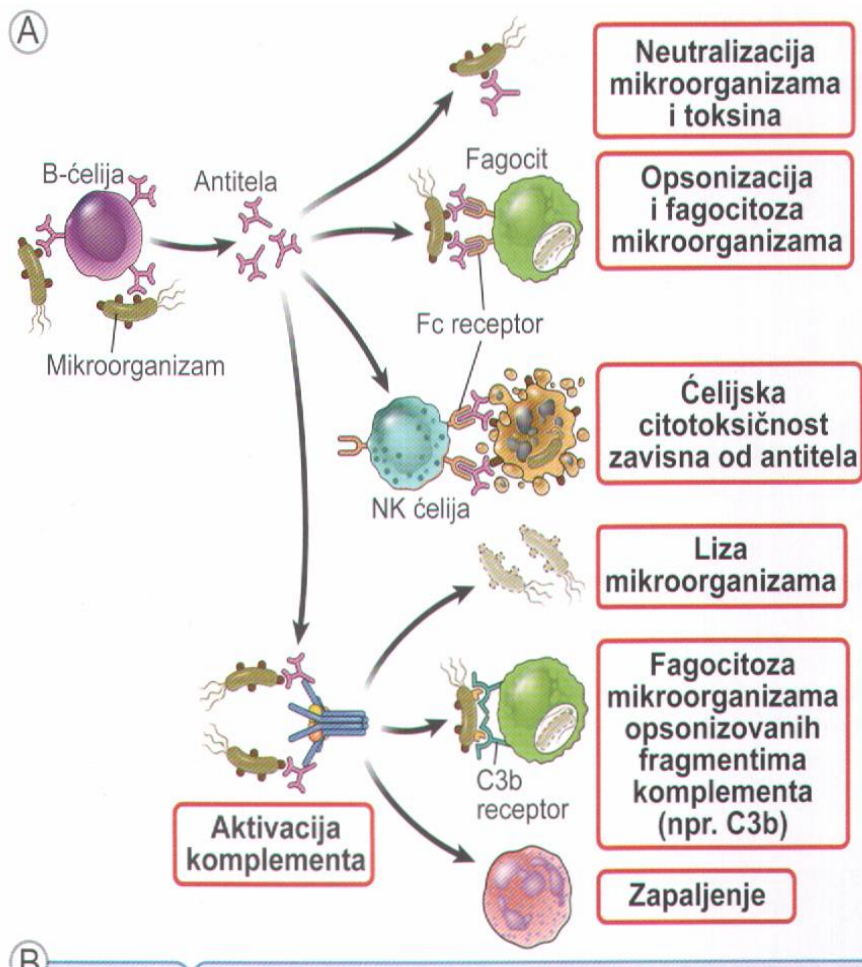
- ✓ Активна места **Fab** региона везујући се за антигене блокирају (неутралишу) њихове штетне ефекте док **Fc** фрагменти активирају различите ефекторске механизме за елиминацију микроорганизама и токсина
- ✓ Да би се испољио ефекат **Fc** региона неопходно је предходно везивање активног места за епитоп
- ✓ Промена класе антитела као и сазревање афинитета појачавају заштитну улогу антитела





Неонатални Fc  
рецептор  
(FcRn)  
доприноси дугом  
поживоту IgG

# Ефекторске функције антитела

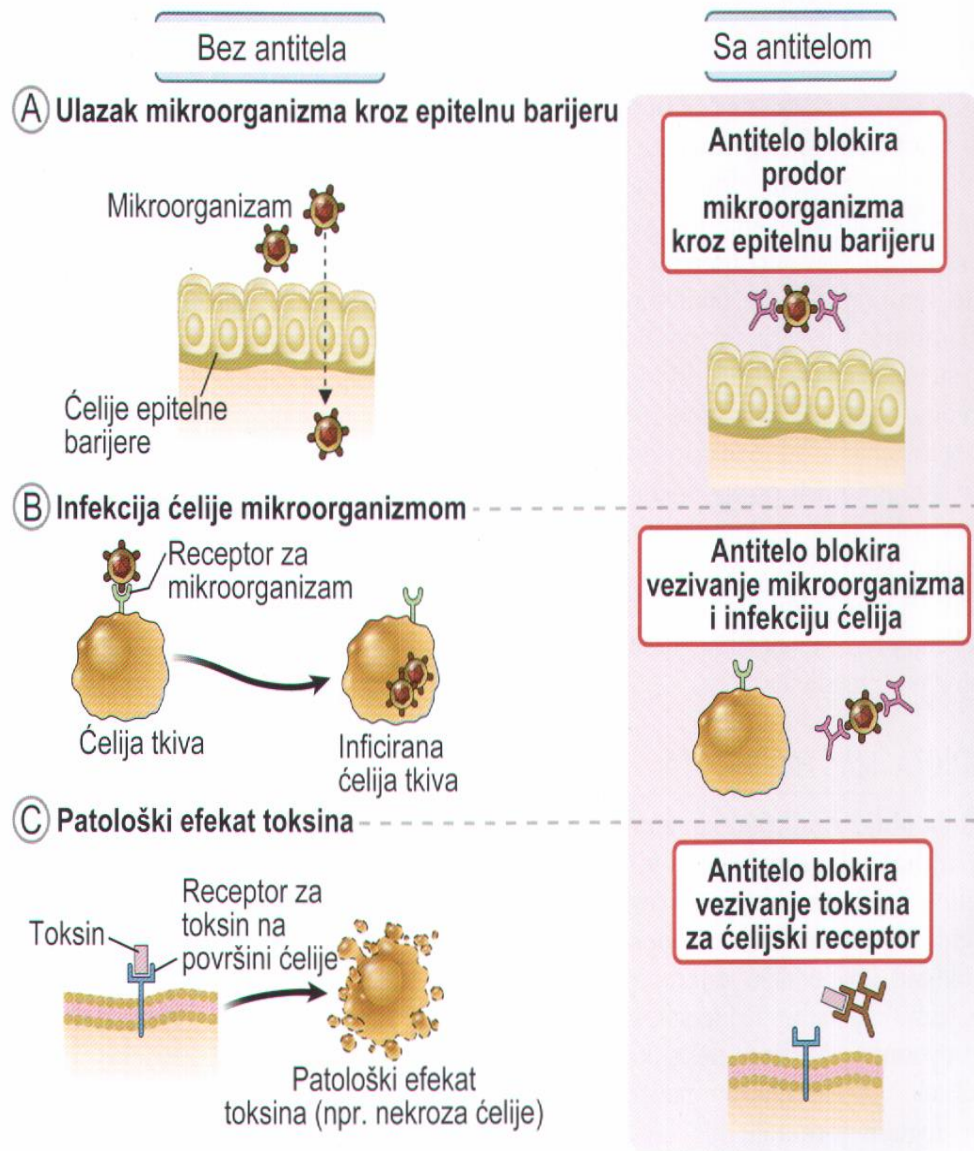


**B**

| Izotip antitela | Efektorske funkcije   |
|-----------------|---|
| IgG             | <p>Neutralizacija mikroorganizama i toksina</p> <p>Opsonizacija antigena za fagocitozu pomoću makrofaga i neutrofila</p> <p>Aktivacija klasičnog puta komplementa</p> <p>Ćelijska citotoksičnost zavisna od antitela, posredovana NK ćelijama</p> <p>Neonatalna imunost: prenos majčinih antitela kroz placentu i creva</p> <p>Inhibicija B-ćelijske aktivacije povratnom spregom</p> |
| IgM             | Aktivacija klasičnog puta komplementa   |
| IgA             | Mukozna imunost: sekrecija IgA u lumene gastrointestinalnog i respiratornog trakta, neutralizacija mikroorganizama i toksina  |
| IgE             | Odbrana od helminata posredstvom eozinofila i mastocita   |



# Неутрализација микроорганизама и њихових ТОКСИНА



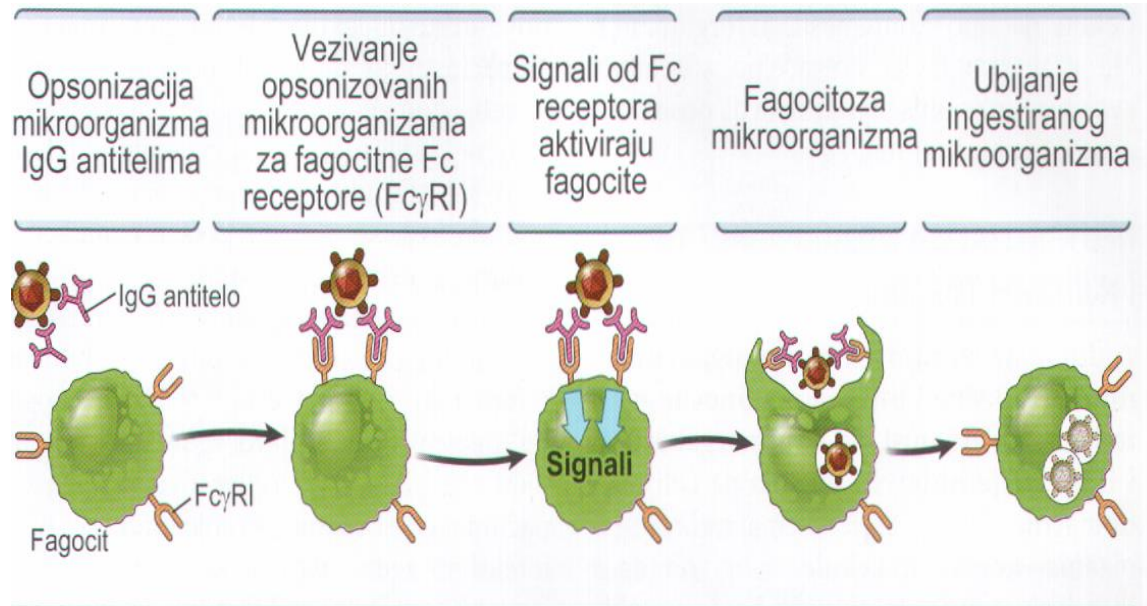
Антитела могу да спрече инфекцију и колонизацију микроорганизама – **нема успостављања инфекције.**

Микроорганизми који инфицирају ћелије морају да напусте те ћелије да би инфицирале наредне. То је такође моменат када их антитела могу неутралисати – **нема ширења инфекције.**

Антитела неутралишу токсине: било тако што им мењају конформацију, било тако што им блокирају места којима се везују за циљне ћелије. (**егзо- и ендо-ТОКСИНИ, МЕХАНИЗМИ дејстава**)

*Emil von Behring*

# Опсонизација



**Опсонизација**- облагање микроорганизама молекулима (опсонинима) који олакшавају фагоцитозу

**IgG1 и IgG3** су опсонини јер се везују за Fc $\gamma$ RI (CD64) на фагоцитима и тако олакшавају унос али и активирају фагоцит

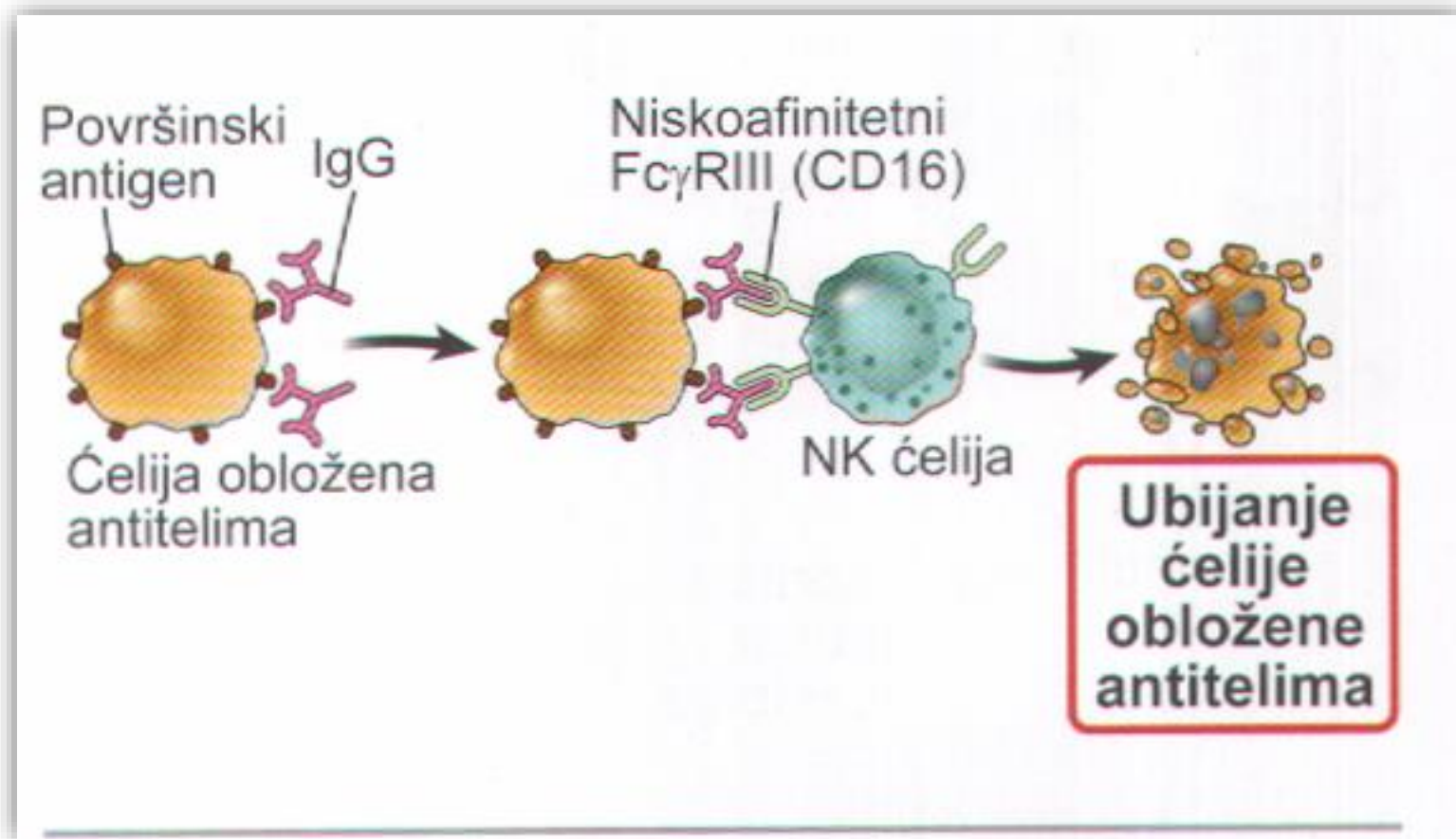
| Fc receptor              | Afinitet za Ig  | Ćelijska distribucija                              | Funkcija  |
|--------------------------|---|--|---|
| Fc $\gamma$ RI (CD64)    | Visok ( $K_d \sim 10^{-9}$ M); vezuje IgG1 i IgG3; može da veže monomerni IgG | Makrofagi, neutrofili; eozinofili                  | Fagocitoza; aktivacija fagocita                             |
| Fc $\gamma$ RIIA (CD32)  | Nizak ( $K_d \sim 0,6-2,5 \times 10^{-6}$ M)                                  | Makrofagi, neutrofili; eozinofili, trombociti      | Fagocitoza; ćelijska aktivacija (neefikasna)                |
| Fc $\gamma$ RIIB (CD32)  | Nizak ( $K_d \sim 0,6-2,5 \times 10^{-6}$ M)                                  | B-limfociti, DČ, mastociti, neutrofili i makrofagi | Inhibicija B-ćelija povratnom spregom, smanjenje zapaljenja |
| Fc $\gamma$ RIIIA (CD16) | Nizak ( $K_d \sim 0,6-2,5 \times 10^{-6}$ M)                                  | NK ćelije  | Ćelijska citotoksičnost zavisna od antitela (ADCC)          |
| FC $\epsilon$ RI         | Visok ( $K_d \sim 10^{-10}$ M); vezuje monomerni IgE                          | Mastociti, bazofili, eozinofili                    | Aktivacija (degranulacija) mastocita i bazofila             |

Ово је главни механизам заштите од **инкапсулисаних бактерија**

**Спленектомија** предиспонира за инфекције **инкапсулисаним бактеријама** јер слезина садржи велики број фагоцита

# Ћелијска цитотоксичност зависна од антитела (ADCC)

NK ћелије, а вероватно и други леукоцити исказују  $Fc\gamma RIII$  (CD16)



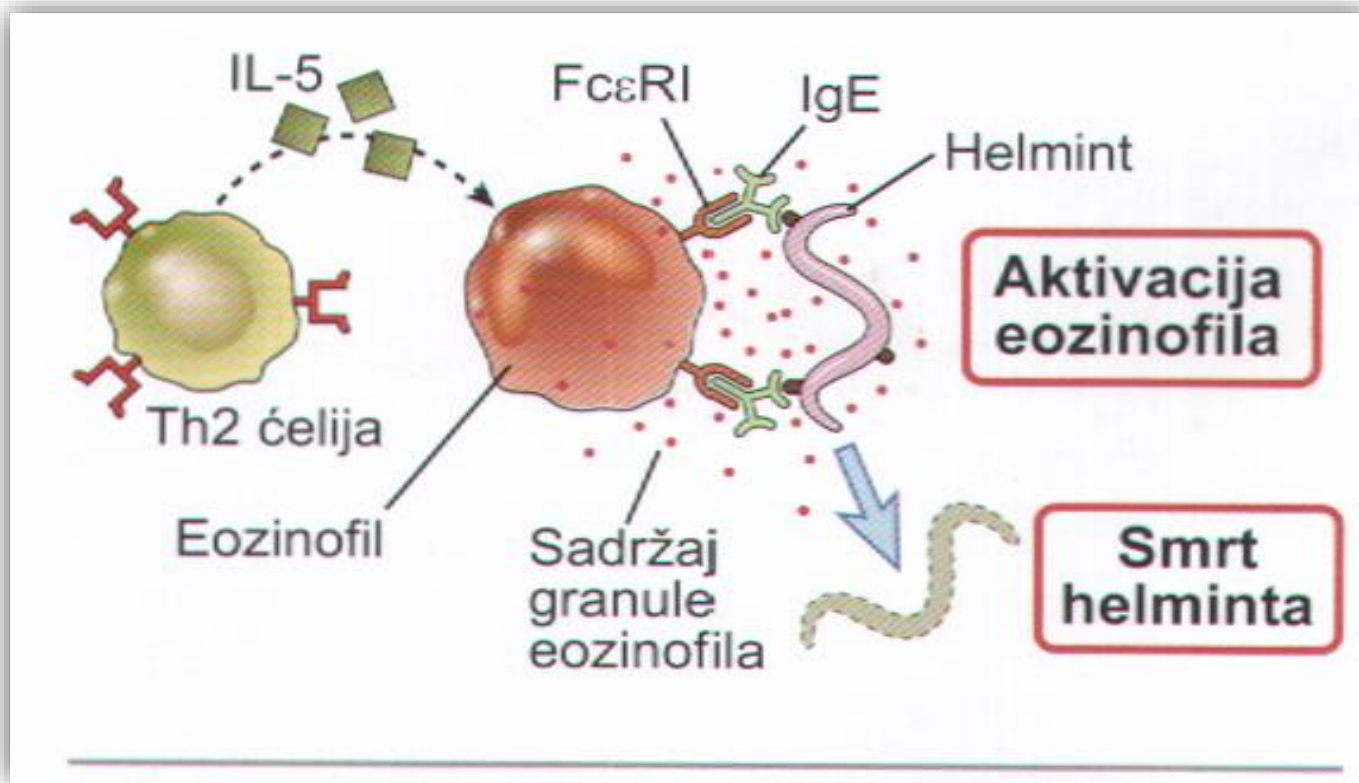


# IgE и IgA у реакцијама посредованим еозинофилима и мастоцитима

Хелминти су велики за фагоцитозу а такође имају дебео омотач (тегментум)

Еозинофили и мастоцити исказују високоафинитетни рецептор  $Fc\epsilon RI$

Еозинофили исказују  $Fc\alpha R$



# Активација система комплемента

Комплемент = допуна, додатак (од латинског *complementum*)

Скуп **протеина плазме** и **мембранских молекула** који поседује својства заједничка свим каскадним ензимским системима, а то су:

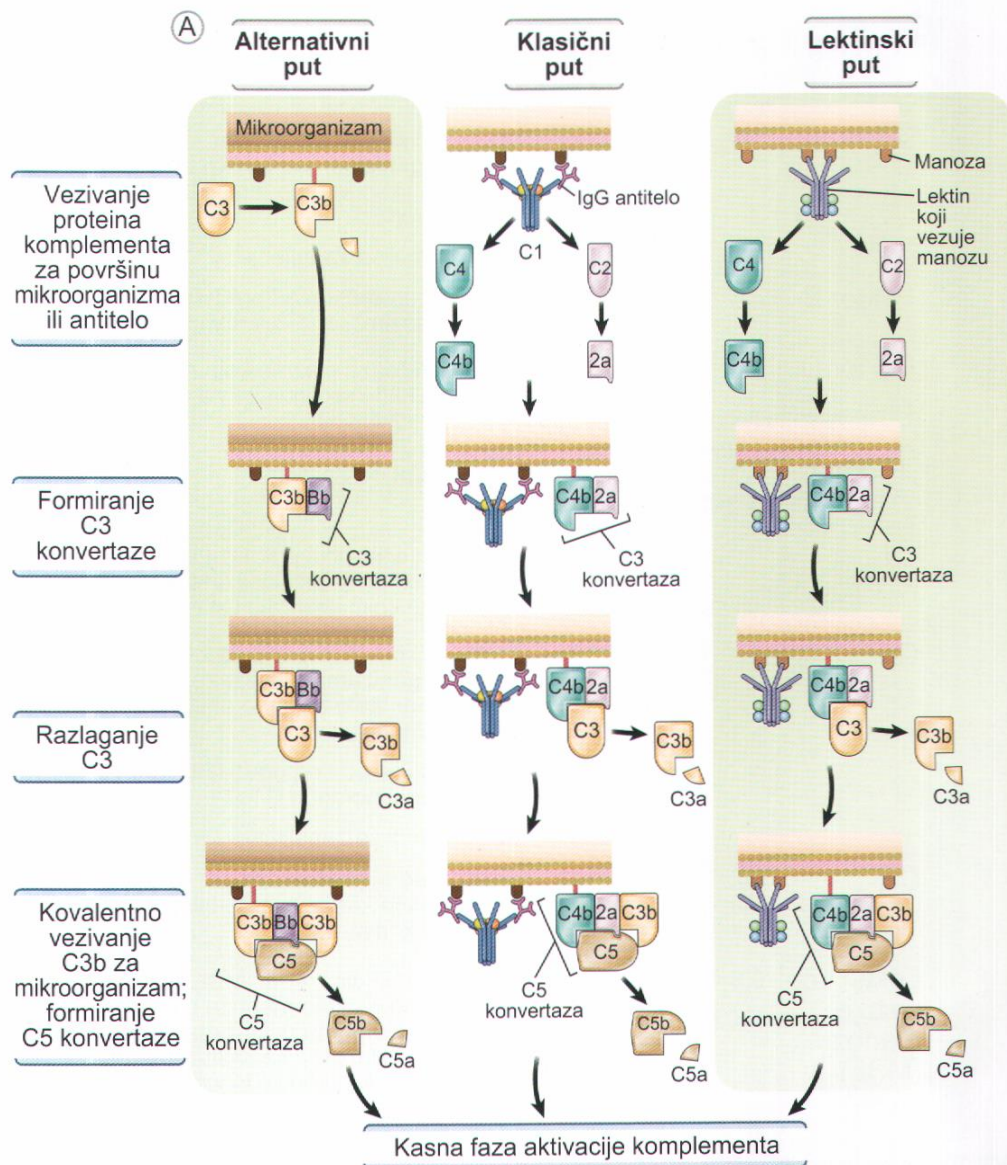
**каскадна активација** (каскадно протеолитичко разлагање)

**амплификација** – мали број активираних молекула у почетним фазама омогућује стварање велике количине ефекторских молекула

Активиране компоненте комплемента ковалентно се везују за површину ћелије која га је активирала  
– тако се **активира само тамо где је потребно**

**стриктна контрола активације** молекулима који се налазе на нормалним ћелијама домаћина

# Путеви активације компонента (рана фаза)



**Алтернативни пут** – започиње кад се C3b (настао у траговима спонтаном хидролизом C3) веже ковалентно за полисахариде и протеине микроорганизама, што га штити од даље спонтане разградње

<http://www.youtube.com/watch?v=A16GyI-iQTA>

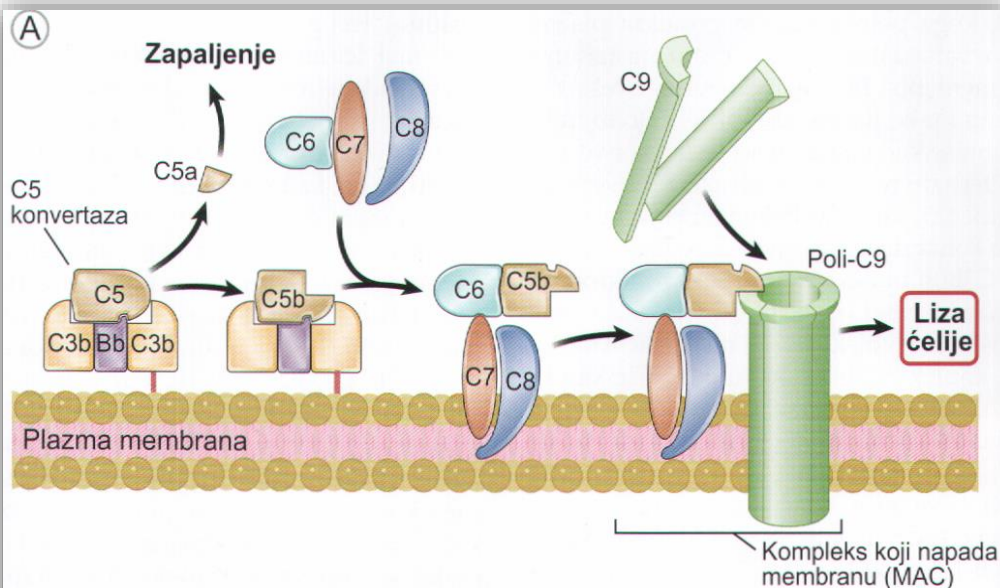
**Лектински пут** - MBL (лектин плазме који везује манозу) се веже за манозу микроорганизама, и пошто је скоро идентичан са C1 даље активира C4...

**Класични пут** – започињу IgM и IgG (1 и 3) кад се вежу за антиген. За два суседна Fc се везује C1...

<http://www.youtube.com/watch?v=gNvHLStz-VA>



# Касна фаза активације компонента



**B**

| Protein | Koncentracija u serumu (µg/ml) | Funkcija   |
|---------|--------------------------------|--|
| C5      | 80                             | C5b započinje sklapanje kompleksa koji napada membranu (MAC)<br>C5a stimuliše zapaljenje |
| C6      | 45                             | Komponenta MAC: vezuje C5b i prihvata C7   |
| C7      | 90                             | Komponenta MAC: vezuje C5b, 6 i ubacuje se u lipidnu membranu                            |
| C8      | 60                             | Komponenta MAC: vezuje C5b, 6, 7 i započinje vezivanje i polimerizaciju C9               |
| C9      | 60                             | Komponenta MAC: vezuje C5b, 6, 7, 8 i polimerizuje, stvarajući pore u membrani           |

Коначни резултат ране фазе је облагање микроорганизама ковалентно везаним молекулима C3b, тј. конвертазом C5.

Тако настали молекули C5b везују за себе C6 па се на њега качи C7, C8 и више молекула C9 (поли C9 назива се још и МАК)

<http://www.youtube.com/watch?v=Xyd92toSJVQ>

| B | Protein  | Koncentracija u serumu (µg/ml) | Funkcija   |
|---|----------|--------------------------------|--|
|   | C3       | 640–1660                       | C3b se vezuje za površinu mikroorganizma gde funkcioniše kao opsonin i kao komponenta C3 i C5 konvertaza<br>C3a stimuliše zapaljenje |
|   | Faktor B | 200                            | Bb je serin proteaza i predstavlja aktivni enzim C3 i C5 konvertaza  |
|   | Faktor D | 1–2                            | Serin proteaza plazme koja razlaže faktor B kada se on veže za C3b   |

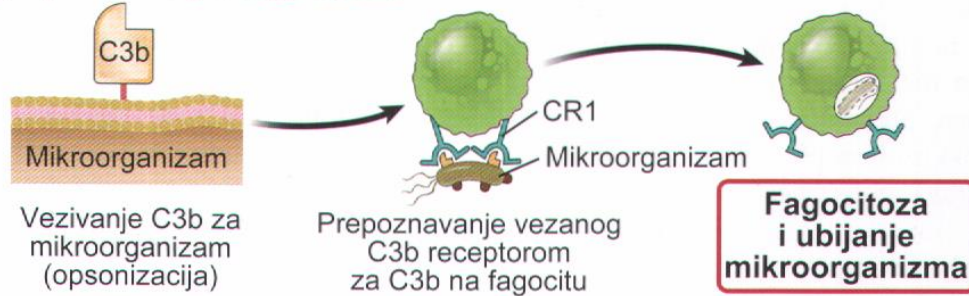
## Неке компоненте ране фазе активације комплемента

| C | Protein                                | Koncentracija u serumu (µg/ml) | Funkcija  |
|---|--|--------------------------------|---|
|   | C1 (C1qr <sub>2</sub> s <sub>2</sub> ) |                                | Započinje klasični put; C1q se vezuje za Fc deo antitela; C1r i C1s su proteaze koje aktiviraju C4 i C2   |
|   | C4                                     | 150–450                        | C4b se kovalentno vezuje za površinu mikroorganizama ili ćelije za koje je vezano antitelo i gde se aktivirao komplement<br>C4b vezuje C2 i omogućava njegovu razgradnju pomoću C1s<br>C4a stimuliše zapaljenje |
|   | C2                                     | 20                             | C2a je serin proteaza koja funkcioniše kao aktivan enzim C3 i C5 konvertaza   |
|   | Lektin koji vezuje manozu (MBL)        | 0,8–1                          | Započinje lektinski put; MBL vezuje terminalne ostatke manoze na ugljenim hidratima mikroorganizma. Proteaza udružena sa MBL-om aktivira C4 i C2, kao i u klasičnom putu.                                       |

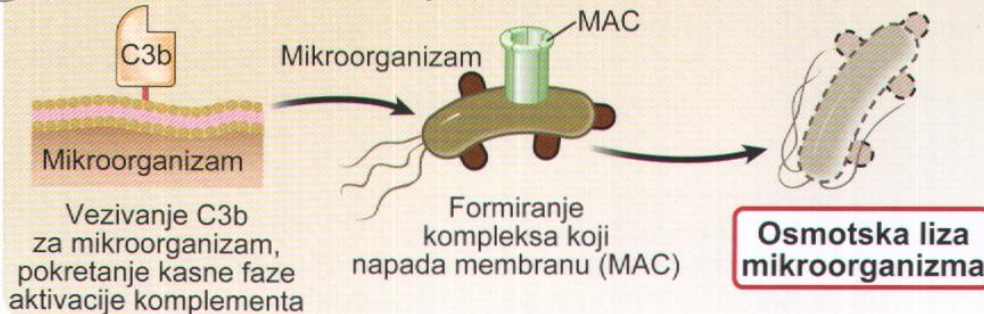


# Функције компонента (биолошке последице активације компонента)

## A Opsonizacija i fagocitoza



## B Citoliza posredovana kompleментом



## C Stimulacija zapaljenjske reakcije

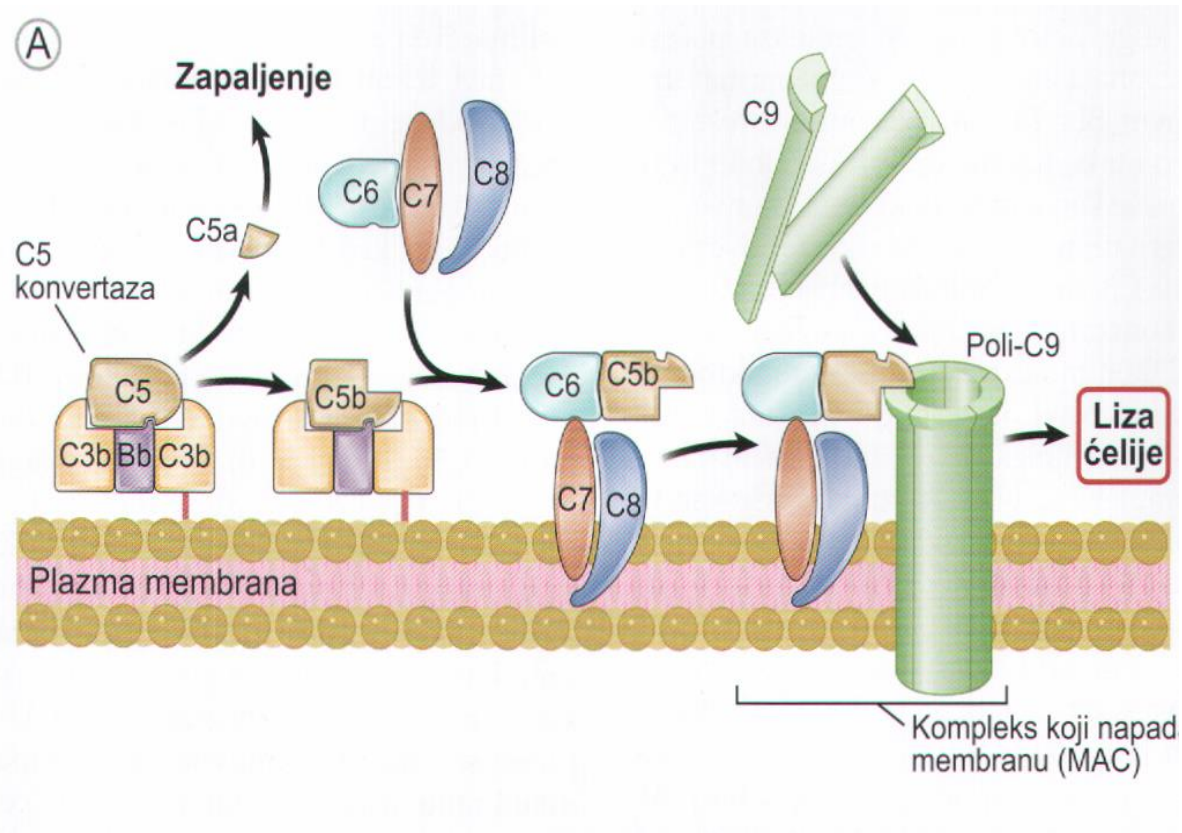


Фагоцити експримирају на мембрани рецептор за C3b–CR1 (CD35) – **опсонизација**

МАС изазива **цитолizu**, која је ефикасна само за микроорганизме са танким фрагилним зидом (*Neisseria*)

C3a, C4a, C5a делују хемотактички на неутрофиле, ослобађају медијаторе запаљења из леукоцита и делују на ендотел што омогућује улазак леукоцита и протеина плазме у ткиво-**запаљење**

# Формирање комплекса који напада мембрану



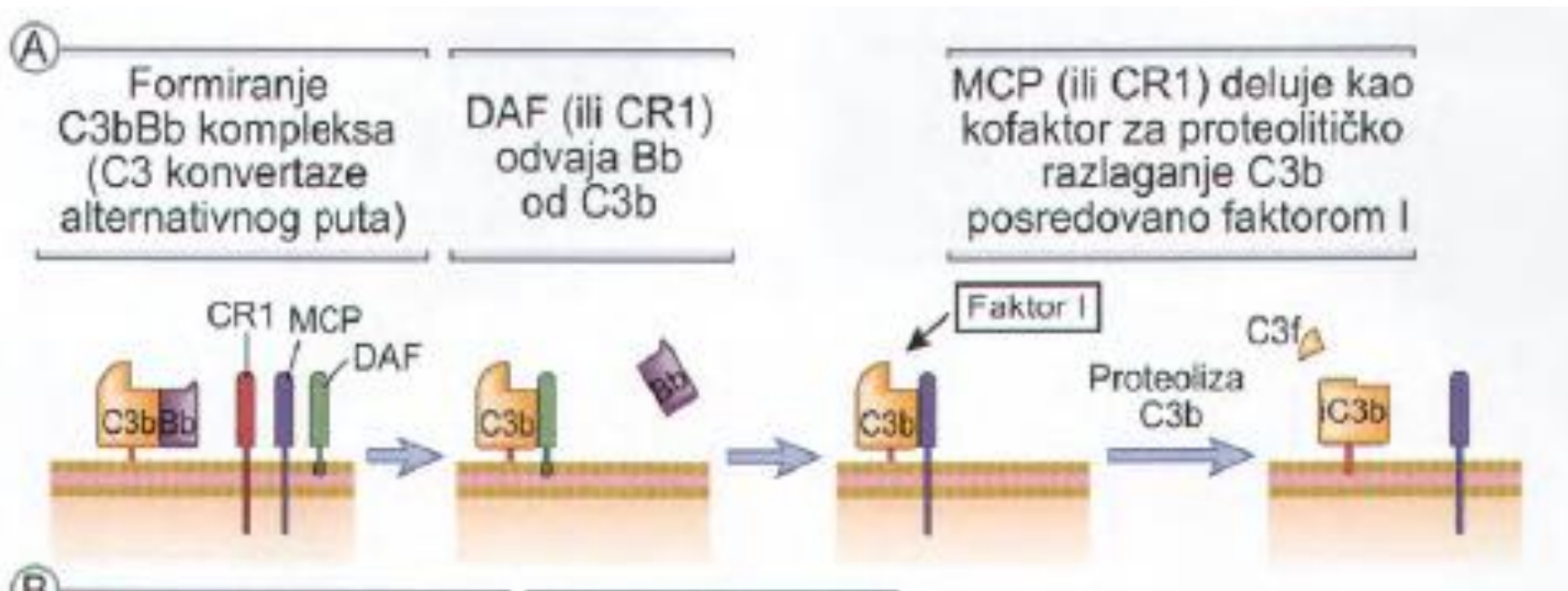
# Болести услед наследних дефицијенција протеина компонента

**Недостатак C3:** велика осетљивост на инфекције фатална већ у првим годинама живота

**Недостатак C2 и C4:** изненађујући нема велике последице (указује на већи значај алтернативног пута активације. Овде се јавља болест имунских комплекса јер је компонент важан за њихову елиминацију

**Недостатак C9:** повећана осетљивост на бактерије *Neisseria spp.*

# Регулација активације компонента



Ћелије сисара исказују регулаторне протеине који спречавају активацију компонента и оштећења која би том приликом настала.

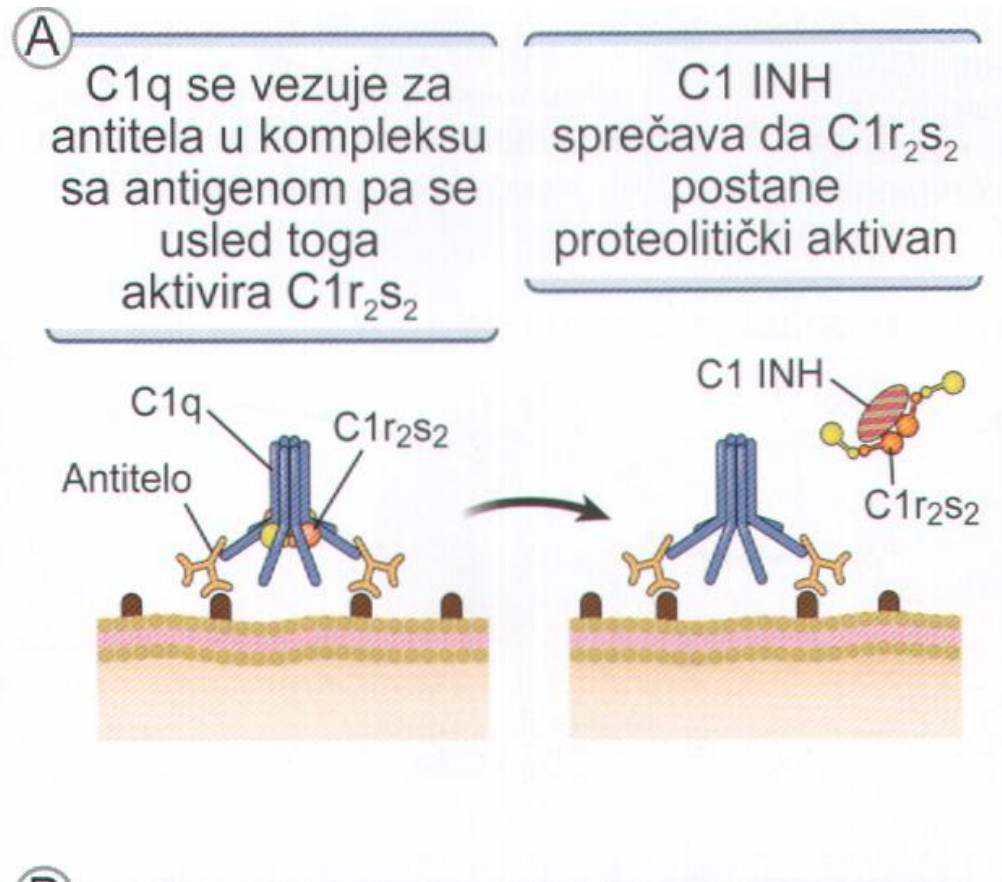
DAF - Фактор који убрзава распад: спречава везивање фактора В (као и C4b2b) за C3b

MCP - Мембрански кофакторски протеин: кофактор Фактора I који разлаже C3b и C4b

CR1 – делује на оба горња начина



# C1 INH



Микроорганизми на мембранама немају регулаторне протеине



C

## Proteini plazme

| Protein                    | Koncentracija u plazmi | Funkcija   |
|----------------------------|------------------------|--|
| C1 inhibitor (C1 INH)      | 200 µg/ml              | Inhibiše aktivnost serin proteaza C1r i C1s  |
| Faktor I                   | 35 µg/ml               | Proteolitički razlaže C3b i C4b  |
| Faktor H                   | 480 µg/ml              | Izaziva disocijaciju subjedinica C3 konvertaze alternativnog puta<br><br>Kofaktor za razgradnju C3b posredovanu faktorom I |
| C4 vezujući protein (C4BP) | 300 µg/ml              | Izaziva disocijaciju subjedinica C3 konvertaze klasičnog puta<br><br>Kofaktor za razgradnju C4b posredovanu faktorom I     |

## Membranski proteini

| Protein                                    | Distribucija  | Funkcija  |
|--|---|---|
| Membranski kofaktorski protein (MCP, CD46) | Leukociti, epitelne ćelije, endotelne ćelije                                  | Kofaktor za razgradnju C3b i C4b posredovanu faktorom I   |
| Faktor koji ubrzava raspad (DAF)           | Ćelije krvi, endotelne ćelije, epitelne ćelije                                | Blokira formiranje C3 konvertaze  |
| CD59                                       | Ćelije krvi, endotelne ćelije, epitelne ćelije                                | Blokira vezivanje C9 i sprečava nastanak MAC  |
| Receptor za komplement tip 1 (CR1, CD35)   | Mononuklearni fagociti, neutrofili, B i T-ćelije, eritrociti, eozinofili, FDC | Izaziva disocijaciju subjedinica C3 konvertaze<br><br>Kofaktor za razgradnju C3b i C4b posredovanu faktorom I |

# Болести услед наследних дефицијенција регулаторних протеина комплекса

- Дефицијенција C1 INH: **наследни ангионеуртски едем**
- Дефицијенција DAF (од енгл. *Decay Accelerating Factor*) и MCP (од енгл. *Membrane Cofactor Protein*): **пароксизмална ноћна хемоглобинурија**

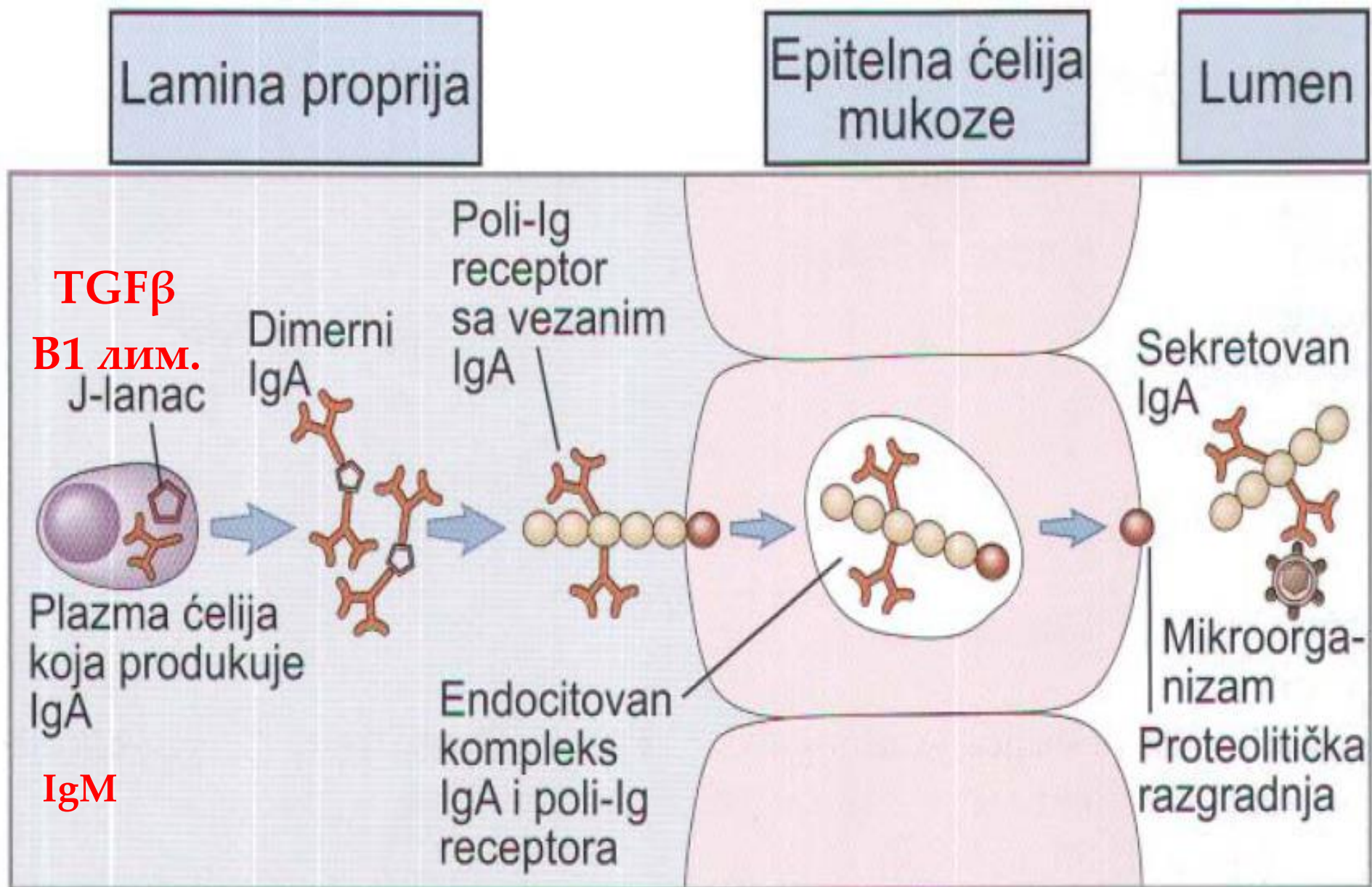
# Хуморална имуност на посебним анатомским локацијама

Имуност слузница

Фетална и неонатална имуност



# Имуност слузница (~~МУКОЗНА~~ ИМУНОСТ)

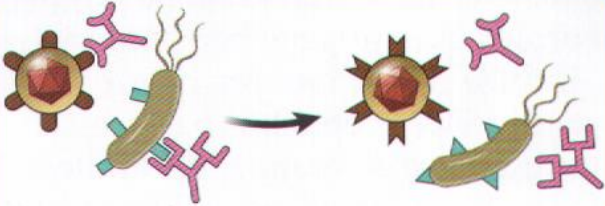
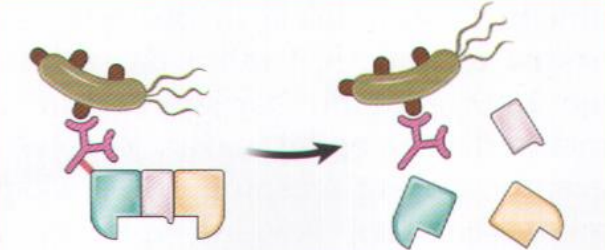
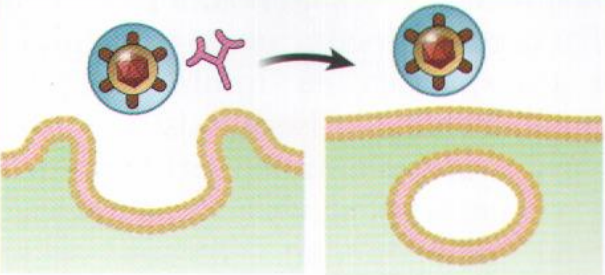


# Фетална и неонатална имуност

- Неонатални Fc рецептор (FcRn) на ћелијама синциотиотрофобласта, ендотелним ћелијама и на ентероцитима.
- Физиолошка имунодефицијенција неонатуса.
- Физиолошка селективна IgA имунодефицијенција дечијег доба.
- Које вакцине се могу давати одмах по рођењу а које не?



# Како микроорганизми избегавају хуморалну имуност?

| Mehanizam izbegavanja imunosti               | Primer  |  |
|--|---|--|
| Antigenska varijacija                        | Mnogi virusi (npr. virus influence, HIV)<br>Bakterije (npr. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>E. coli</i> ) |   |
| Inhibicija aktivacije komplementa            | Mnoge bakterije   |   |
| Blokiranje kapsulom od hijaluronske kiseline | <i>Streptococcus</i>  |  |

# Вакцинација

| Bolest                              | Maks. broj slučajeva | Broj slučajeva u 2003. | Procentualna promena |
|-------------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| Difterija                           | 206.939 (1921)       | 1                      | –99,99               |
| Male boginje                        | 894.134 (1941)       | 42                     | –99,99               |
| Zauške                              | 152.209 (1968)       | 194                    | –99,90               |
| Veliki kašalj                       | 265.269 (1934)       | 8.483                  | –96,80               |
| Dečja paraliza                      | 21.269 (1952)        | 0                      | –100,0               |
| Rubela                              | 57.686 (1969)        | 8                      | –99,97               |
| Tetanus                             | 1.560 (1923)         | 14                     | –99,10               |
| <i>Haemophilus influenzae</i> tip B | ~20.000 (1984)       | 20                     | –99,90               |
| Hepatitis B                         | 26.611 (1985)        | 6.711                  | –75,03               |



# Стратегије у вакцинацији (типови вакцина)

| Tip vakcine                           | Primeri  | Oblik zaštite   |
|---------------------------------------|--|---|
| Žive atenuisane ili ubijene bakterije | BCG, kolera  | Produkcija antitela   |
| Živi atenuisani virusi                | Poliomijelitis, besnilo  | Produkcija antitela; celularni imunski odgovor                                    |
| Subjedinичне (antigenske) vakcine     | Tetanusni toksoid, difterični toksoid                                    | Produkcija antitela   |
| Konjugovane vakcine                   | Infekcija izazvana bakterijom <i>Haemophilus influenzae</i>              | Produkcija antitela na polisaharidne antigene koja zavisi od pomoćničkih T-ćelija |
| Sintetičke vakcine                    | Virus hepatitisa (rekombinantni proteini)                                | Produkcija antitela   |
| Virusni vektori                       | Klinička ispitivanja za antigene HIV-a u „Canary pox“ virusu kao vektoru | Celularni i humoralni imunski odgovor   |
| DNK vakcine                           | Klinička ispitivanja za nekoliko infekcija u toku                        | Celularni i humoralni imunski odgovor   |

**Живе атенуисане**– микроорганизам који је изгубио патогеност а сачувао антигеничност

**Мртве**– убијен микроорганизам

**Субјединичне**– протеини или полисахариди микроорганизама

**Конјуговане**– полисахариди микроорганизама везани за протеине (да би се укључили Th)

**Синтетичке**– рекомбинатни протеини