

Univerzitet u Beogradu  
Fakultet veterinarske medicine



# Fiziologija imunosti

Doc. dr Milica Stojić  
Katedra za fiziologiju i biohemiju

28. oktobar 2021. godine

# Fiziologija imunosti

---

Imunitet- sposobnost organizma da prepozna, neutrališe i da ukloni ono što je strano (infektivni agensi, tumorske ćelije)

- **Nespecifični imunitet (prirodni, urođeni)**
  - ✓ Prva linija odbrane- prepreka prodoru mikroorganizama u vidu mehaničke barijere preko kože, sluzokože, telesnih otvora
  - ✓ Fagocitoza
  - ✓ Nema pamćenja antigena nakon odbrambene reakcije
- **Specifični (adaptivni, stečeni) imunitet**
  - ✓ Imunitet u užem smislu- reagovanje imunskog sistema sa unetim antigenom
  - ✓ Imunsko pamćenje određenog antigena nakon odbrambene reakcije

# Nespecifični imunitet

---

Mehanizmi nespecifične otpornosti:

- **Lokalni-** epitelne barijere (koža i sluzokože)
- ✓ Masne kiseline u koži, nepatogene bakterije; pljuvačka (lizozim-mukolitički ferment); HCl u želucu
- **Sistemske mehanizmi**
- ✓ Celularni mehanizmi – fagocitne ćelije (neutrofilni granulociti i mononuklearni fagociti), NK ćelije, interferon
- ✓ Humoralni mehanizmi- komplement, citokini i proteini plazme

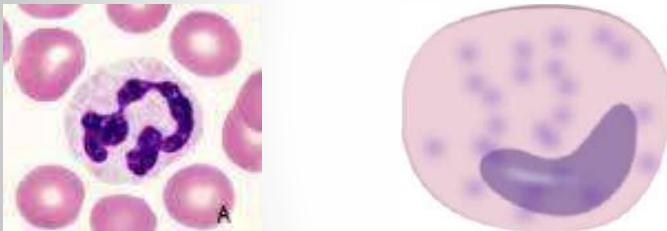
# Fagocitoza

---

❖ Najvažniji mehanizam nespecifične odbrane organizma

✓ Fagociti- ćelije koje imaju sposobnost fagocitoze

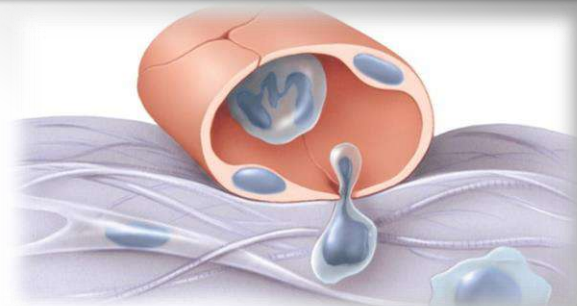
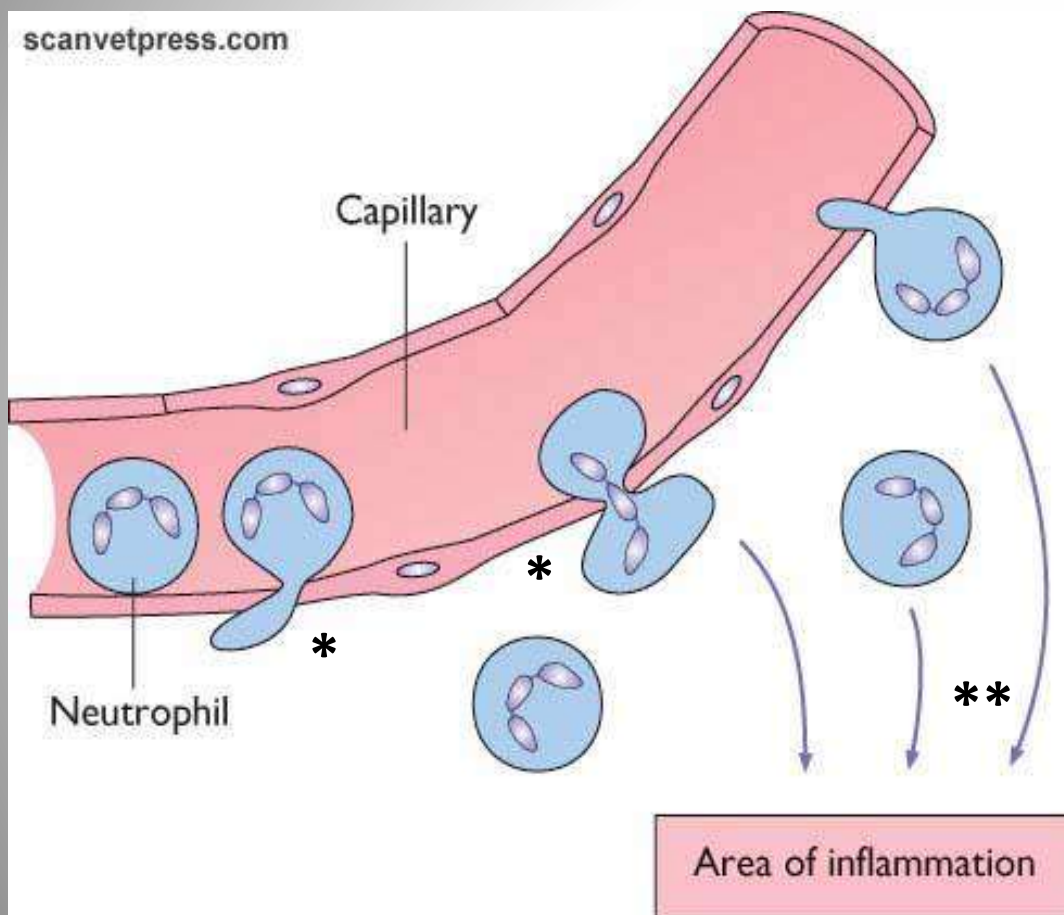
✓ Mikrofagi-PMN i makrofagi-monociti krvi



✓ U tkivima -fiksni makrofagi  
(Kupferove ćelije, mastociti, histiociti, mikroglia, osteoklasti)

✓ Fagociti imaju receptore u membrani za Fc fragment Ig i aktivirane  
komponente komplementa (C3b).

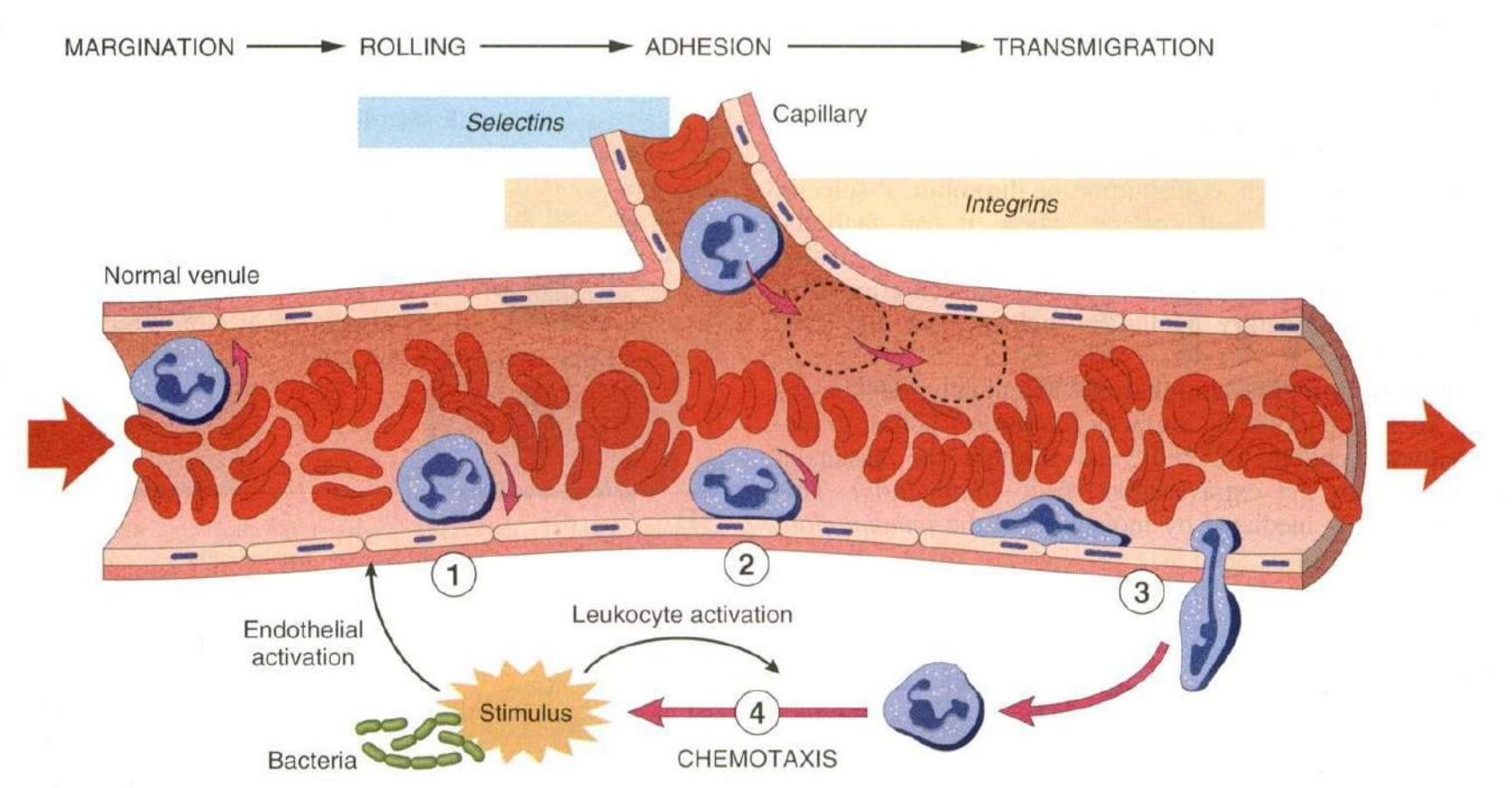
# Dijapedeza i hemotaksa



\* Dijapedeza – izlazak neutrofila iz krvi u tkiva kroz zidove kapilara

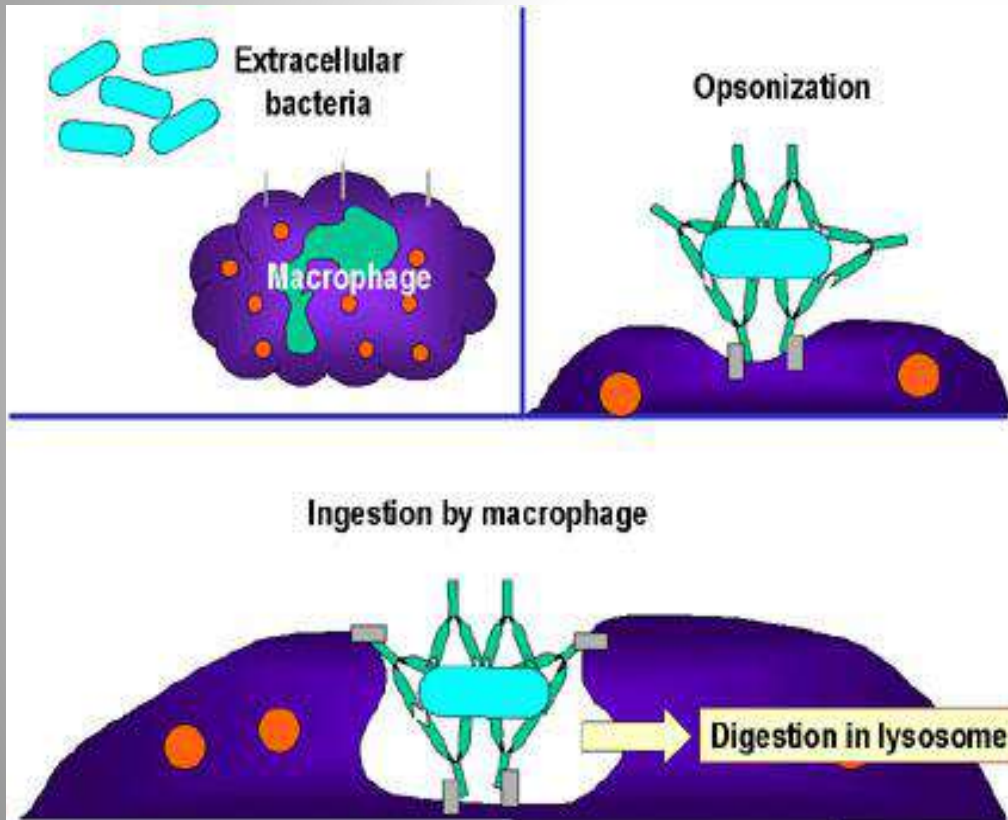
\*\* Hemotaksa- kretanje neutrofila prema nekom hemijskom stimulusu usled zapaljenskog procesa

# Dijapedeza i hemotaksa



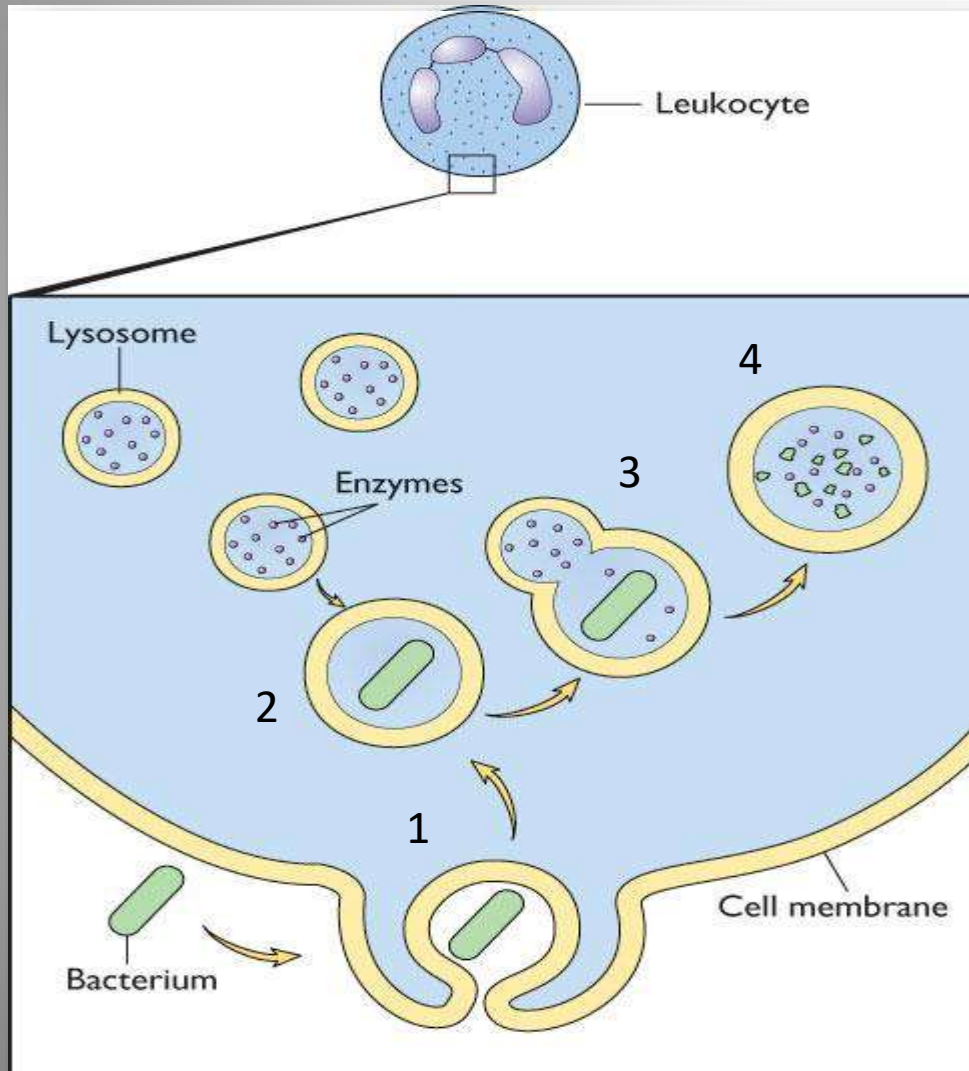
# Opsonizacija

- Priprema bakterije za fagocitozu



- Opsonini- materije koje stranu česticu čine primamljivom za fagocitozu
- Opsonini su **antitela i aktivirane komponente komplementa**
- ✓ Opsonizacija- antitelima
- ✓ Opsonizacija - antitelima i komponentama komplementa
- ✓ Opsonizacija - komponentama komplementa

# Fagocitoza



1. Uleganje membrane, „proždiranje“ m.o.
2. Okruživanje m.o. ćelijskom membranom- fagozom
3. Spajanje lizozoma sa fagozomom – fagolizozom
4. U fagolizozomu m.o. može biti ubijen i svaren



# Komplement

---

- Sistem komplementa je jedan od najvažnijih efektornih puteva procesa inflamacije
- Posledice aktivacije komplementa:
  - ✓ opsonizacija i olakšavanje fagocitoze
  - ✓ hemotaksa i aktivacija fagocita
  - ✓ liza ciljne ćelije

# Komplement

---

- 20 serumskih proteina (komponenata) - glavna funkcija kontrola zapaljenja
- Klasičan sistem komplementa se sastoji od 9 proteina nekoliko inhibitora ili inaktivator
- Komponente komplementa se označavaju velikim slovima C i brojem (**C1-C9**)
- Razgradni produkti se označavaju malim slovom (a,b).
- Komponente alternativnog puta označavaju se velikim slovom B, D, P
- Reaguju kaskadno, određenim redosledom aktiviraju jedan drugog pri čemu se stvaraju proteolitički enzimi

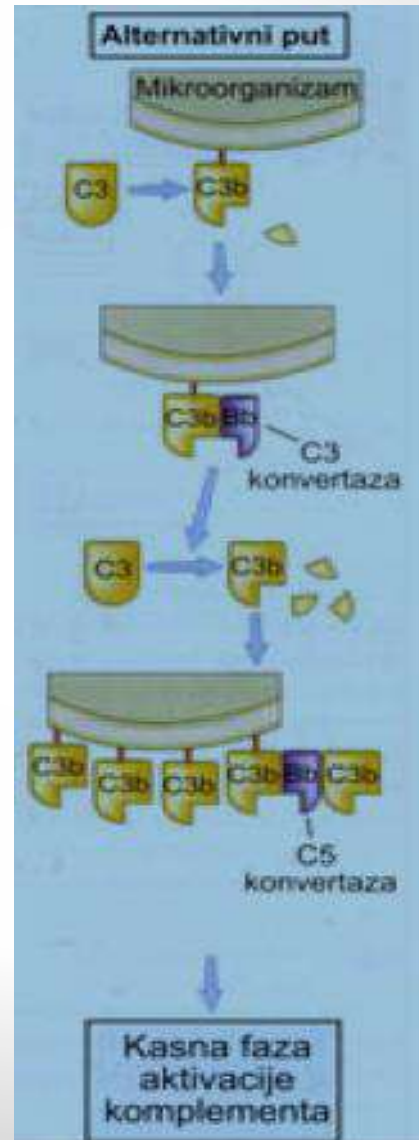
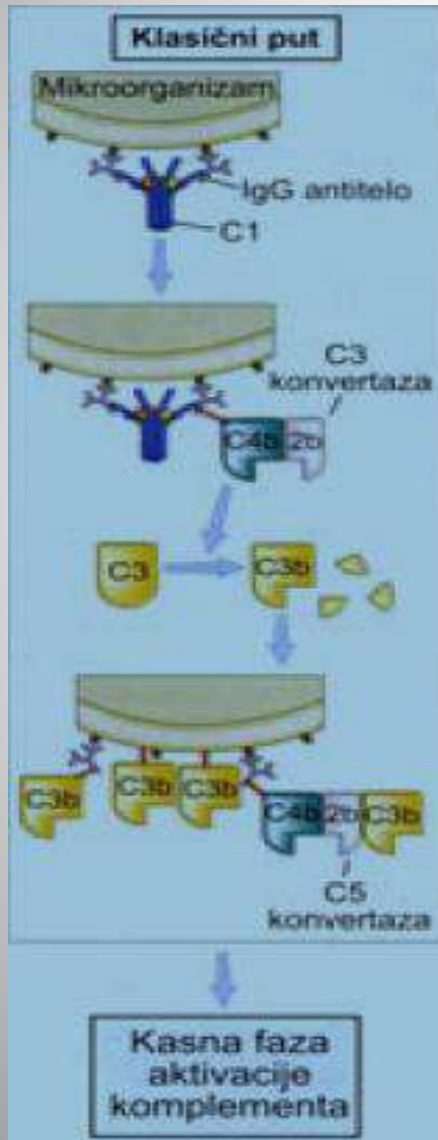
# Komplement

---

Aktivacija sistema komplementa :

- Klasičan put- učešće kompleksa Ag-At, odnosno vezivanje Fc fragmenta za C1 protein sistema komplementa
- Alternativni put- bez učešća At, aktivacija C3 proteina
- ✓ proteinske frakcije oslobođene u toku aktivacije (C3a, C3b, C5a)
  - C3b stimuliše fagocitozu
  - C3a i C5a (anafilatoksini) imaju hemotaktičku aktivnost, povećavaju propustljivost zida kapilara

# Komplement



# Interferoni

---

- Pripadaju grupi proteina koje proizvode ćelije inficirane virusima
- Sintetišu ih: limfociti, neutrofili, fibroblasti
  
- Blokiraju umnožavanje virusnog genoma što doprinosi sprečavanju širenja infekcije
  
- Nisu specifični za virus
- Specifični su za vrstu životinje

# Antigeni ili imunogeni

---

- Supstance strane organizmu
- Unete u organizam izazivaju imunsku reakciju i reaguju sa produktima te reakcije
- **Imunogenost**
- **Antigenost**
- Determinantne grupe - **EPITOPI**

# Antigeni ili imunogeni

---

Faktori od kojih zavisi imunogenost antigena:

- ✓ molekul antigena mora biti stran imunskom sistemu
- ✓ veličina i hemijska građa molekula  
(proteini su dobri antigeni)
- ✓ **PARATOP** (hemijske grupe na At komplementarne EPITOPU na Ag)
- ❖ Hapteni
  - ✓ molekuli male molekulske mase i prostije strukture
  - ✓ nemaju imunogenost ali **imaju antigenost**
  - ✓ postaju imunogeni samo kada se vežu za protein nosač koji je imunogen

# Specifični imunitet

---

- Otpornost prema određenim m.o.
  - Rezultat je prisustva antitela i senzibilisanih limfocita
  - Sposobnost imunske memorije, pamti prethodni kontakt sa Ag
- ✓ aktivni (*prirodni, veštački*)
  - ✓ pasivni (*prirodni, veštački*)



# Aktivni imunitet

---

## **PRIRODNI:**

- ✓ otpornost nastala posle preležane bolesti
- ✓ prisustvo antitela i senzibilisanih limfocita
- ✓ može biti doživotan a nekad privremen
- ✓ npr. svinjska kuga, boginje

## **VEŠTAČKI:**

- ✓ otpornost nastala nakon uspešne vakcinacije (imunizacije) u cilju preventive
- ✓ organizam stvara imunitet (aktivno) ali kontakt sa m.o. je veštački

# Pasivni imunitet

---

## **PRIRODNI:**

- ✓ unošenjem antitela poreklom od majke
- ✓ transplacentarno i kolostrumom (čovek, mesojedi, glodari)
- ✓ kolostrumom (tele, jagnje, jare, ždrebe)

## **VEŠTAČKI:**

- ✓ primena hiperimunih seruma
- ✓ stiče se ubrizgavanjem antitela specifičnih za određeni antigen
- ✓ primer štenećak (hip. serum sadrži visok titar antitela)

# Funkcionalna organizacija imunskog sistema

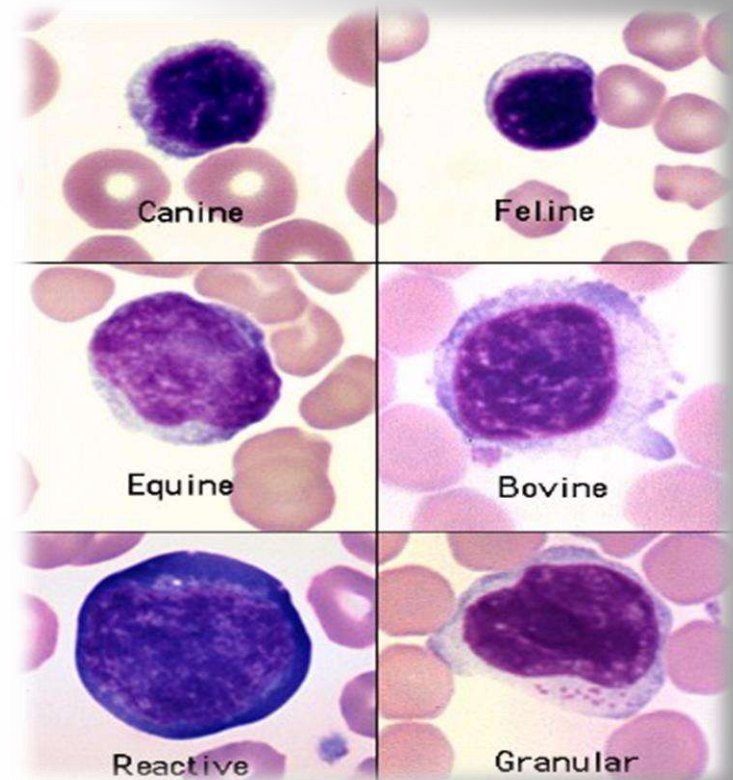
---

## LIMFOCITI

✓ mali limfociti ( $8\mu\text{m}$ ), srednji ( $9-12\mu\text{m}$ ), veliki (preko  $12\mu\text{m}$ )

✓ sposobnost **dijapedeze** (prolazak kroz zid kapilara)

✓ **recirkulacija limfocita**

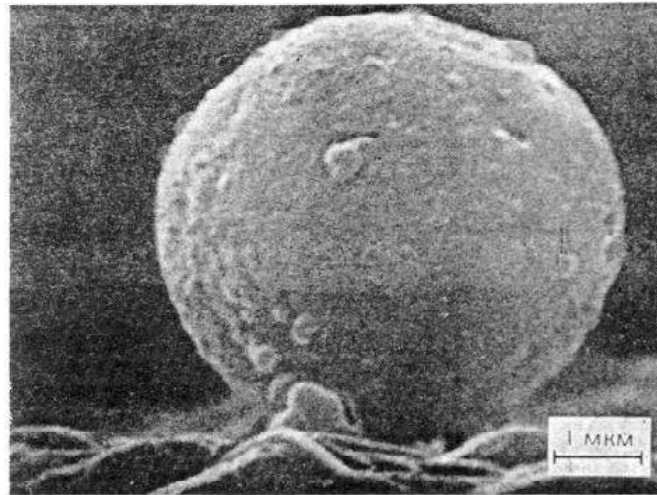
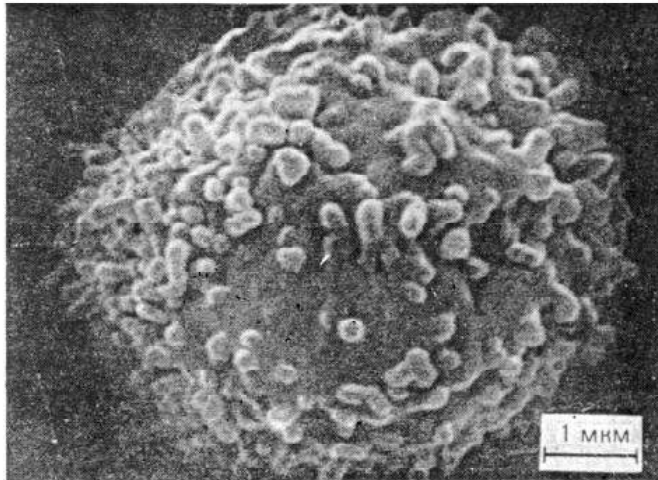


# Vrste limfocita

---

B limfociti (sa razbarušenom membranom)

T limfociti



# Organi imuniteta

---

- **Primarni** organi imuniteta - **timus, koštana srž, Burza Fabricii -ptice**
  - ✓ diferentovanje T i B limfocita
  - ✓ T limf. nastaju u timusu
  - ✓ B limf. u koštanoj srži kod sisara i u Burzi Fabricii kod ptica
  - ✓ nastaju imunokompetentni (zreli) limfociti
  
- **Sekundarni** organi imuniteta - **limfni čvorovi, tonzile, slezina, limfno tkivo urogenitalnog, respiratornog i digestivnog trakta**
  - ✓ T i B limf. dolaze u kontakt sa Ag
  - ✓ proliferacija klona limfocita koji ima receptor za taj antigen
  - diferentovanje-stvaranje antitela, ili senzibilisanih ili citotoksičnih limfocita

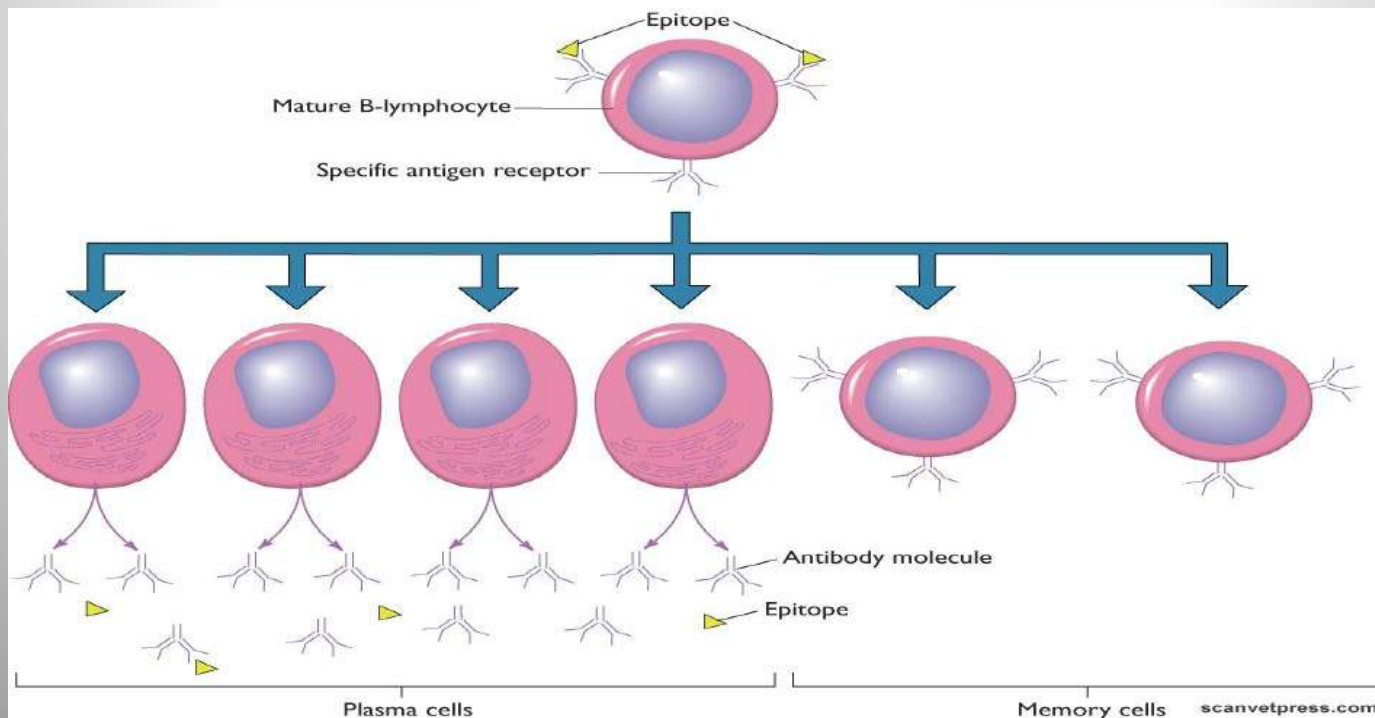
# T limfociti

---

- Prolaze kroz tri faze: pretimusna (protimociti), timusna (timociti), posttimusna faza
- Sazrevanjem- receptori u membrani za prepoznavanje određenog antigena, receptori za Fc fragment Ig, receptori za C3b komponentu komplementa
- ✓ stiču sposobnost razlikovanja svojih od tuđih antigena
- Posttimusna faza- nastali T limfociti opremljeni za prepoznavanje i kontakt sa Ag
- Pomoćni Th limfociti (*eng. helper*)
- Citotoksični Tc limfociti
- Senzibilisani T limfociti- sintetišu limfokine

# B limfociti

- **Antigen nezavisna faza** (u primarnim organima imuniteta)
  - ✓ diferentovanje u zreo imunokompetentan B limfocit
- **Antigen zavisna faza** (u sekundarnim organima imuniteta)
  - ✓ kontakt B limfocita sa antigenom- deobe- diferentovanje u ćelije – plazmocyte koje sintetišu antitela



# B limfociti

---

- Pre B limfociti (nemaju receptore za antigen)
- Nezreli B limfociti (receptori za određeni antigen, IgM klase)
  
- Zreo B limfocit (dobija nove molekule receptora za antigene, klase IgD, IgM)
  
- ✓ monomeri IgM i IgD u membrani B limfocita su receptori za antigen
- ✓ ima receptore i za Fc fragment Ig i za C3b komponentu komplementa



# MHC- *Major Hystocompatibility Complex*

---

Ćelije tkiva i organa jedne jedinke u membrani poseduju molekule antigena karakteristične samo za ćelije te jedinke

- Prisustvo **MHC** antigena u membrani ćelija
- ✓ oni su karakteristika samo ćelija te jedinke
- ✓ njihova brojnost = brojnosti populacije jedinki jedne životinjske vrste
- ✓ tri klase tih antigena (MHC-I; MHC-II; MHC-III)

# MHC- Major Hystocompatibility Complex

---

## MHC- I klasa antigena

- Nalaze se na svim ćelijama sa jedrom
- To su pravi transplantacioni antigeni
- ✓ njihovo prisustvo je indikator razlikovanja sopstvenog od stranog tkiva

## MHC- II klasa antigena

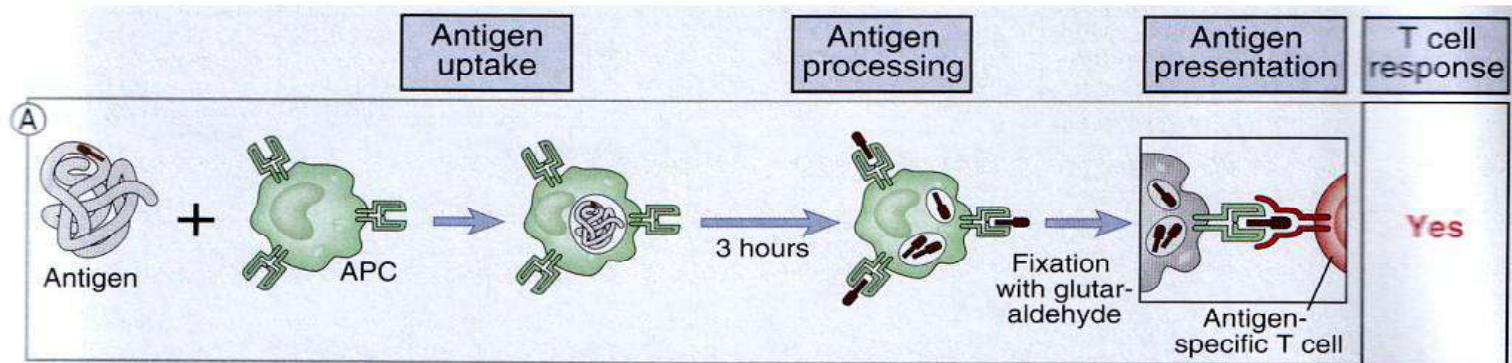
- NE nalaze se na svim ćelijama sa jedrom
- Nalaze se na B limfocitima, aktivisanim T limfocitima, monocitima, APC (antigen prezentujućim ćelijama)

# Antigen prezentujuće ćelije - APC

---

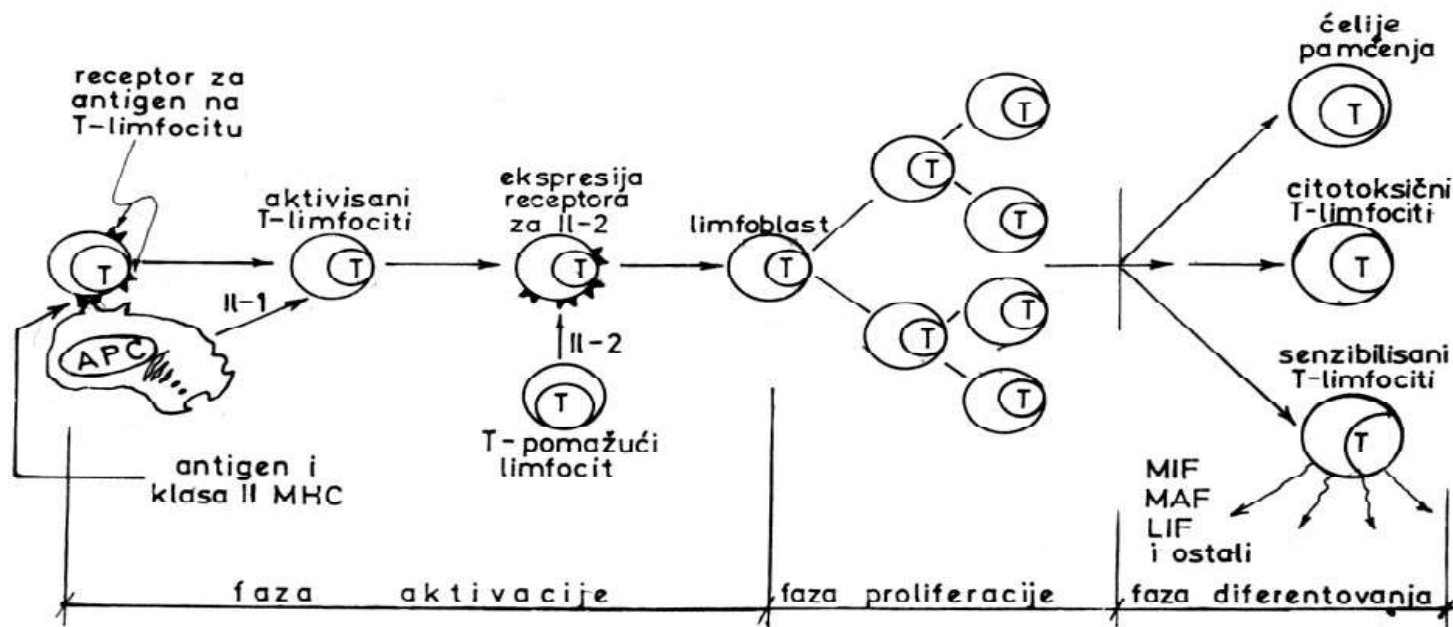
- Prezentuju antigen imunocitima (T i B limfocitima) – vrše obradu antigena
- ✓ makrofagi, B limfociti, folikularne dendritične ćelije
- ✓ ima ih svuda (limfni čvorovi, slezina, timus, koža i dr)
- ✓ imaju veliki broj antigena klase II MHC
- ✓ Imaju receptore za Fc fragment Ig i C3 komponentu komplementa

# Obrada antigena



# Ćelijski imuni odgovor

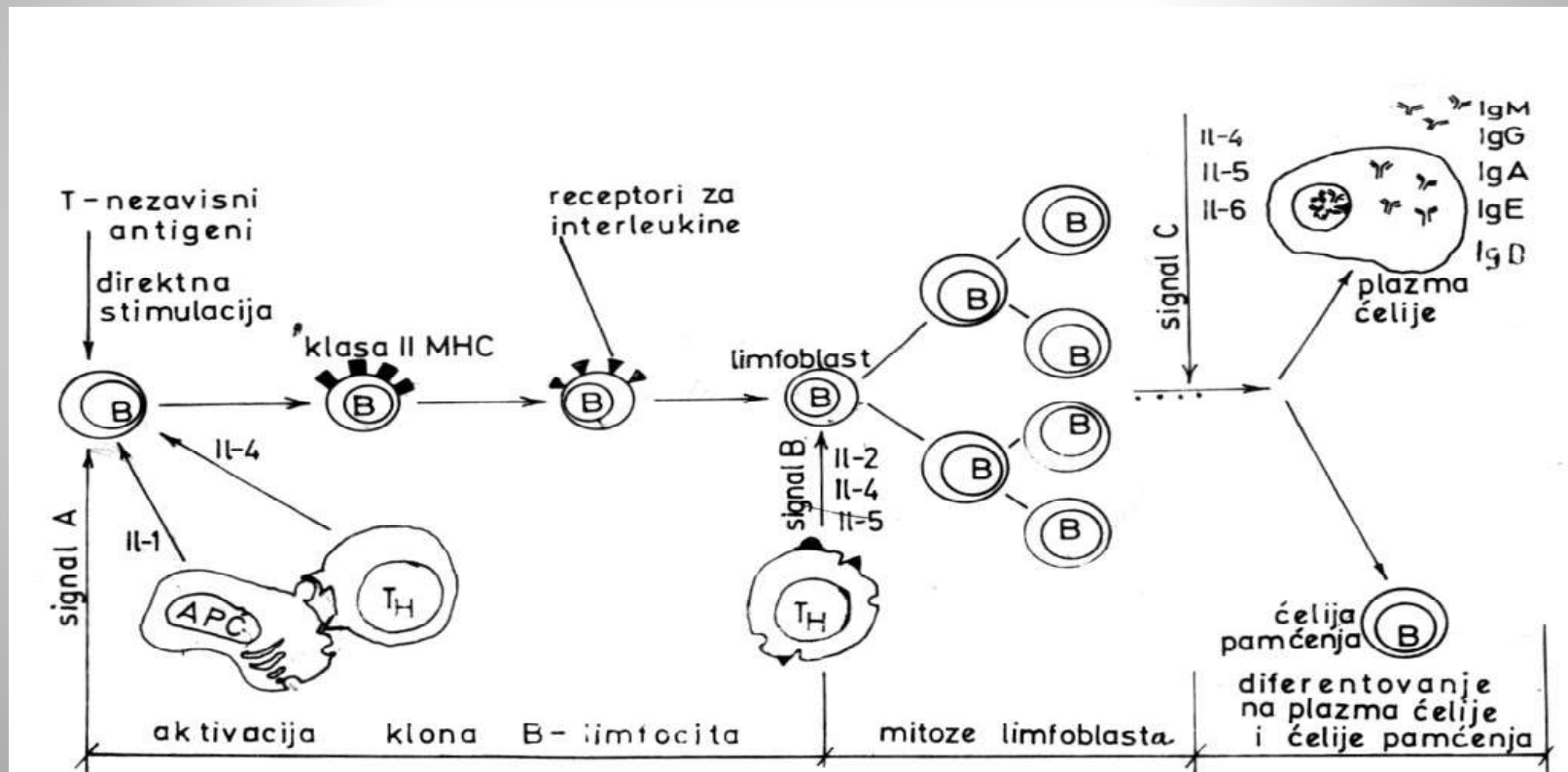
Nosioci ćelijskog imunog odgovora su **T limfociti** a efektori su **senzibilisani T limfociti** i **citotoksični T limfociti**



Slika 3.4. Diferentovanje populacije T-limfocita

# Humoralni imuni odgovor

Nosioci humoralnog imunog odgovora su **B limfociti** a efektori su **antitela**



Slika 3.5. Diferentovanje populacije B-limfocita

# Primarni i sekundarni imuni odgovor

---

## Faze imunskog odgovora



Latentni period



Porast nivoa antitela,  
senzibilisanih i citotoksičnih T limf.



Faza njihove maksimalne koncentracije



Faza opadanja

Prvi kontakt sa antigenom



Primarni imunski odgovor

Duži latentni period; sinteza IgM više od IgG

Ponovljen kontakt sa istim antigenom

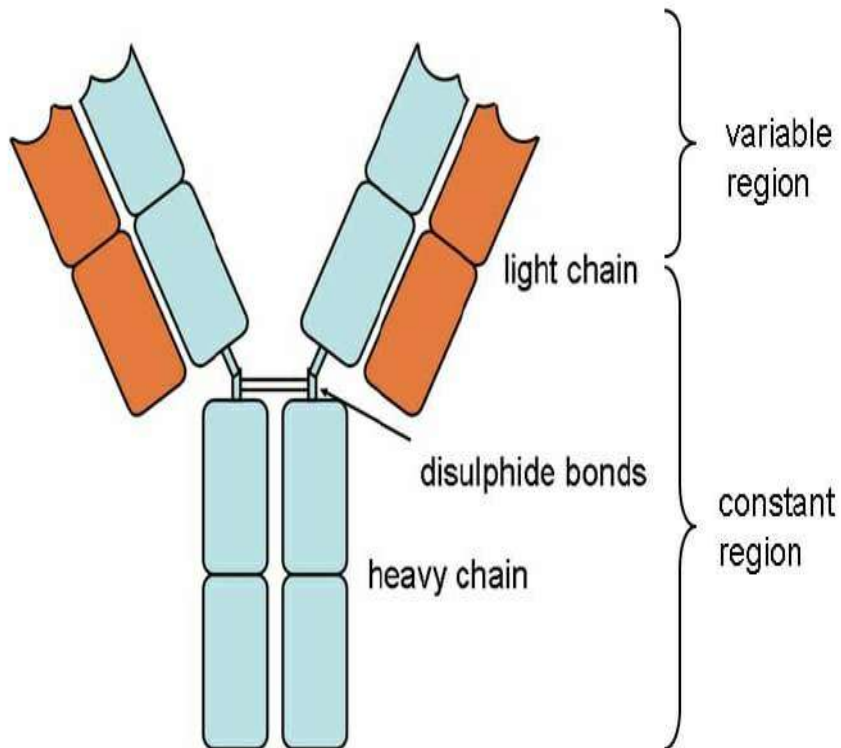


Sekundarni imunski odgovor

Kraći latentni period; veća sinteza Ig;  
uglavnom IgG, u maloj količini IgM

# Antitela

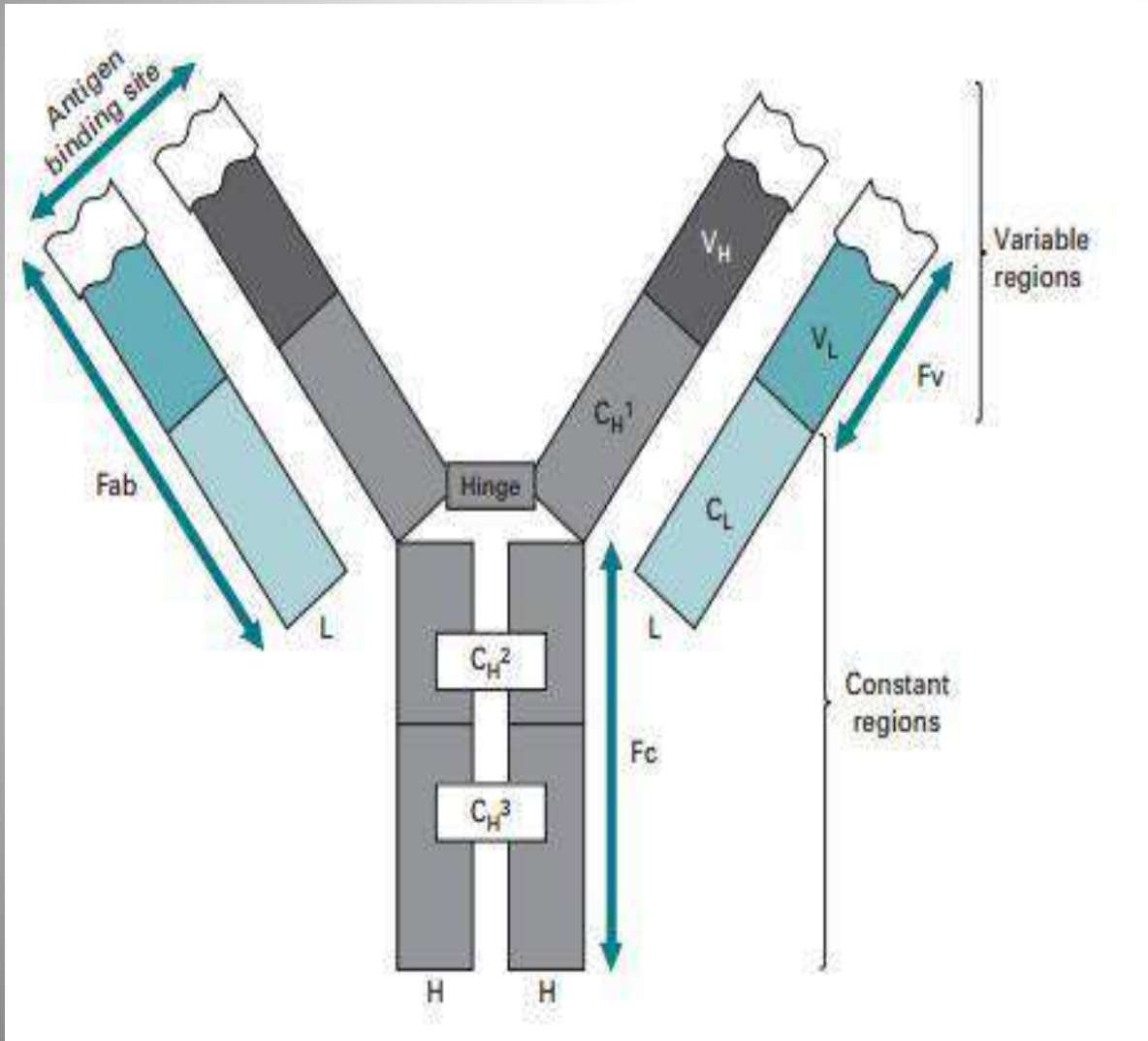
## Struktura imunoglobulina



- Četvorolančani heteropolimer
- ✓ 2 polipeptidna identična laka lanca **(L-light)**
- ✓ 2 polipeptidna identična teška lanca **(H-heavy)**
- ✓ teški lanci su spojeni S-S disulfidnim mostovima
- ✓ laki i teški lanci su povezani S-S disulfidnim mostovima
- ✓ na polovini teških lanaca-zglobni region
- ✓ **Y i T** oblik Ig



# Regioni i fragmenti immunoglobulina

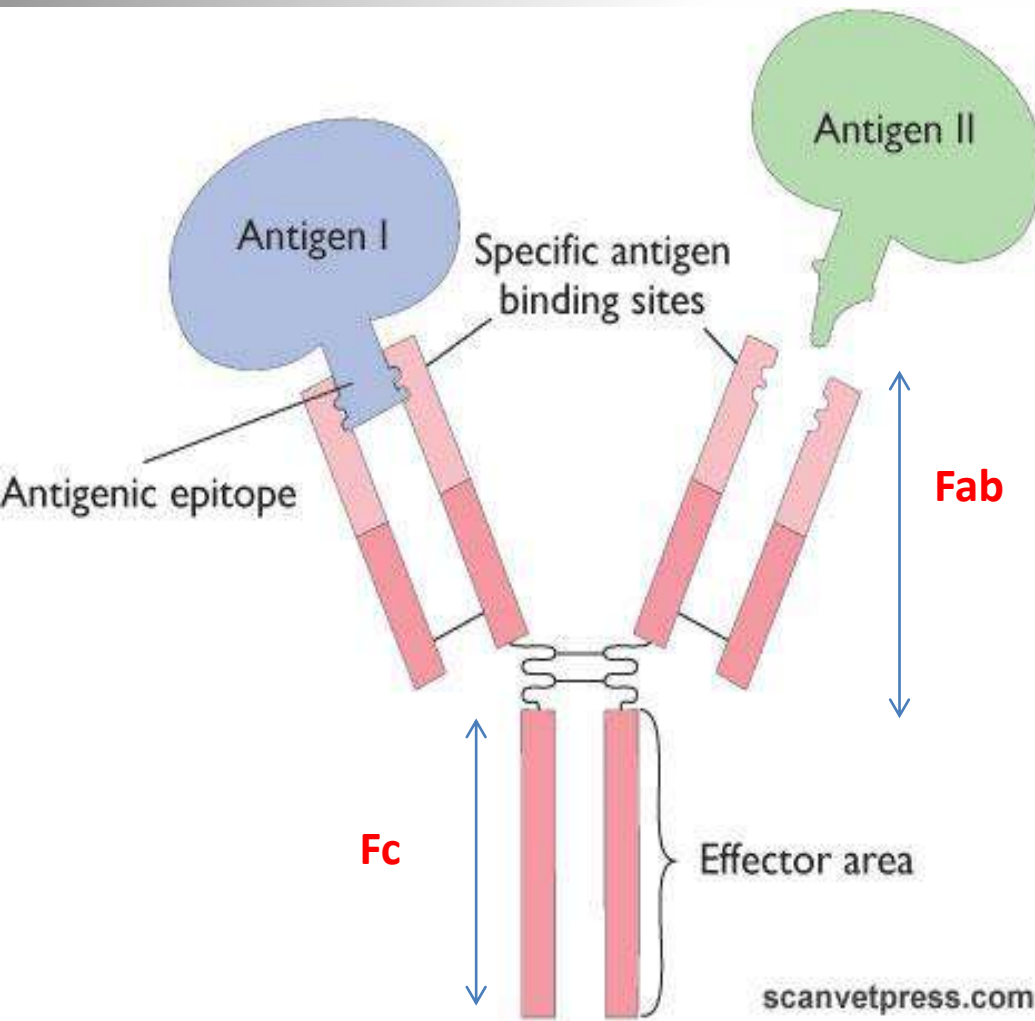


- V – variabilni region (paratop)
- C - konstantan region

• **Fab fragment**  
(*antigen binding fragment*)

• **Fc fragment**  
(*crystallizable fragment*)

# Funkcije Fab i Fc fragmenta



**Fab fragment:**  
vezivanje za antigen (oblik Y)

- Fc fragment:**
- aktivacija komplementa
  - stimulacija fagocitoze
  - homocitotropizam-  
vezivanje za površinu ćel. membrane
  - spособnost prolaska Ig  
kroz placentu

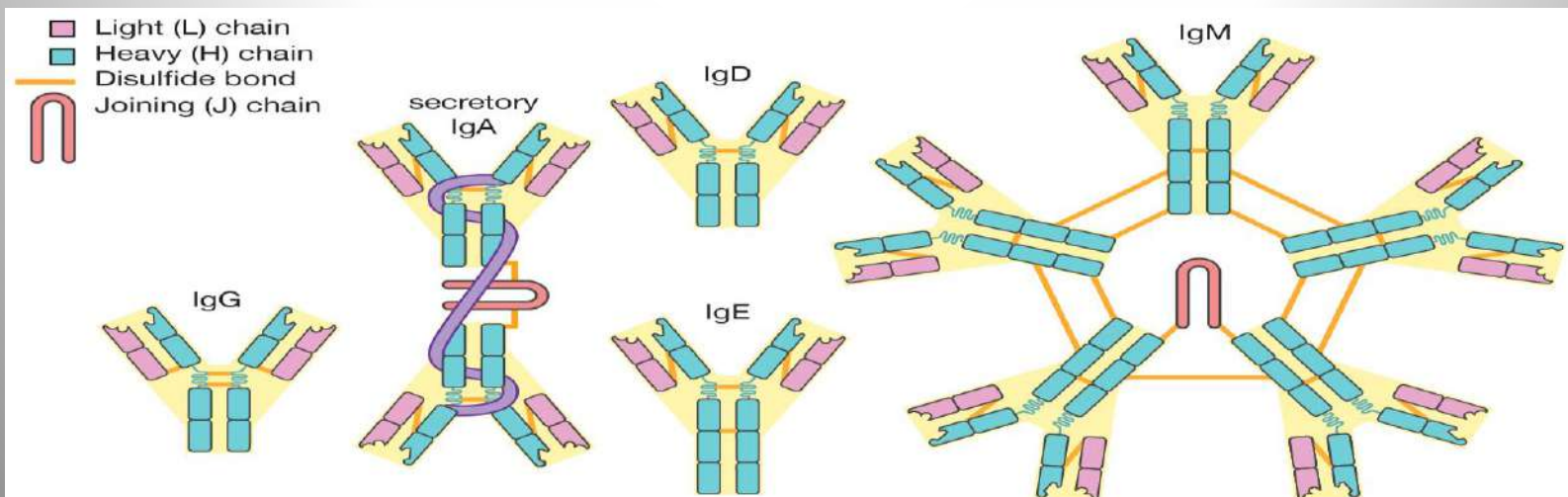
# Antigenski markeri

---

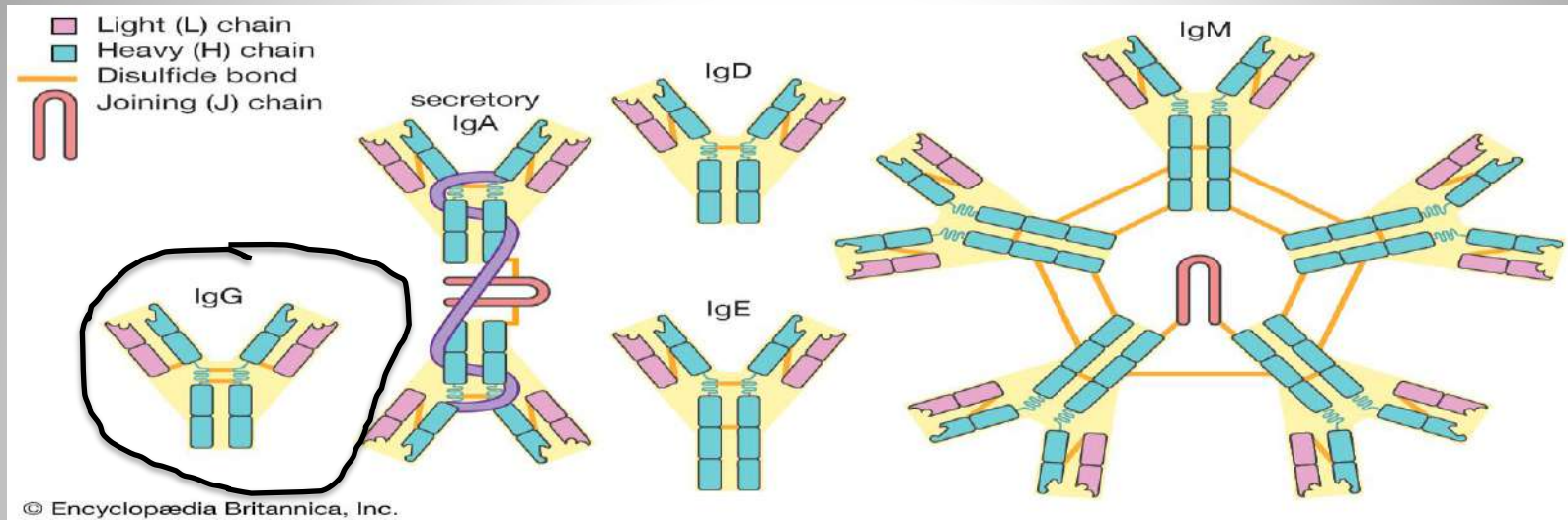
- Antitela su dobri antigeni
- Ubrizgani drugoj životinji dovode do stvaranja **anti-antitela**
- Postoje tri vrste antigenskih markera
  - ✓ **Izotipski**
  - ✓ **Alotipski**
  - ✓ **Idiotipski**

# Klase imunoglobulina

- IgG, IgA, IgM, IgD, IgE
- ✓ podela na osnovu razlike u strukturi teških lanaca  
( $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ )
- ✓ u jednom molekulu Ig može biti samo jedna vrsta teških lanaca
- ✓ podklase Ig utvđene su kod IgG i IgA
- ✓ postoji dva tipa lakih lanaca:  $\kappa$  (kapa) i  $\lambda$  (lambda)
- ✓ U jednom molekulu Ig može se naći samo jedan tip L lanaca

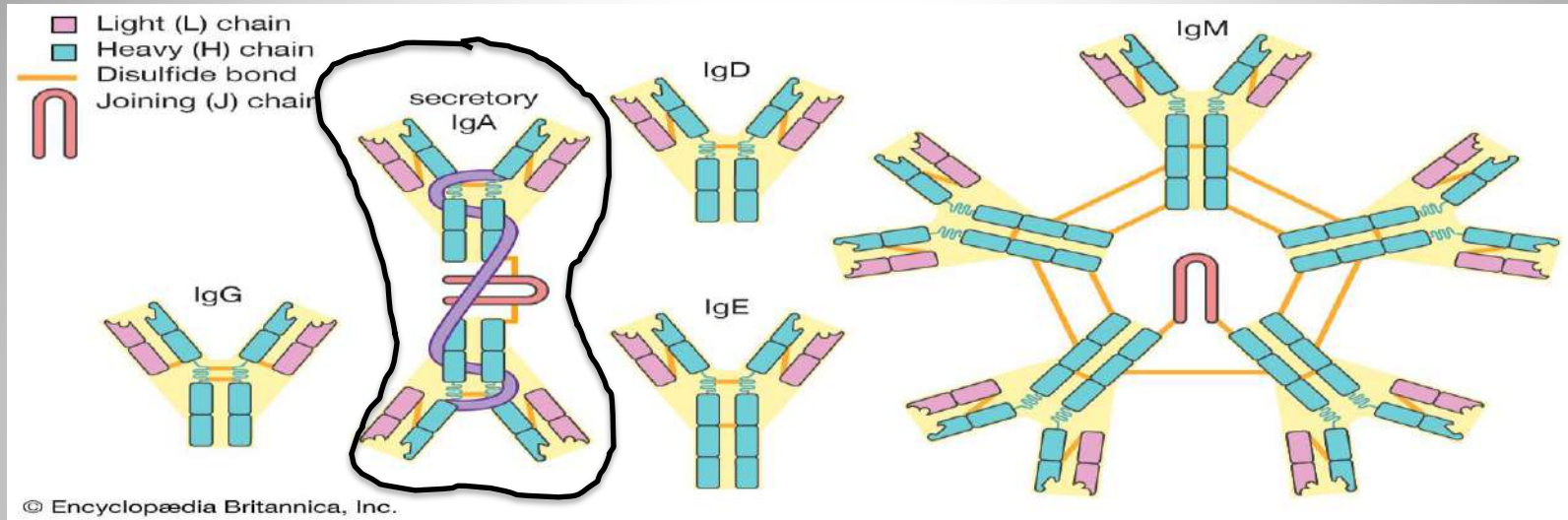


# Imunoglobulini G klase (IgG) - monomeri



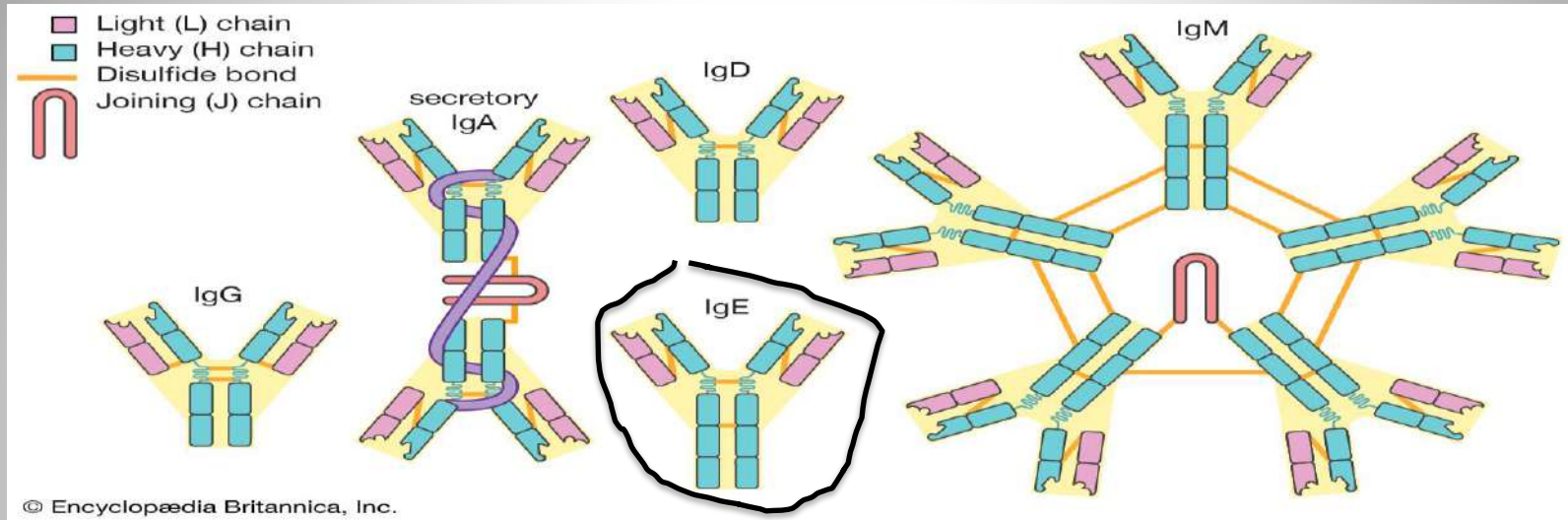
- ✓ koncentracija u krvnom serumu : 10-20 g/L (80% svih imunoglobulina krvi)
- ✓ **glavni Ig sekundarnog imunog odgovora**
- ✓ neutrališu toksine i viruse, stimulišu fagocitozu, aktivišu komplement
- ✓ **mogu proći kroz placentu** (čovjek, mesojedi, glodari)
- ✓ **mogu proći u kolostrum** (IgG1 podklasa kod preživara)

# Imunoglobulini A klase (IgA)



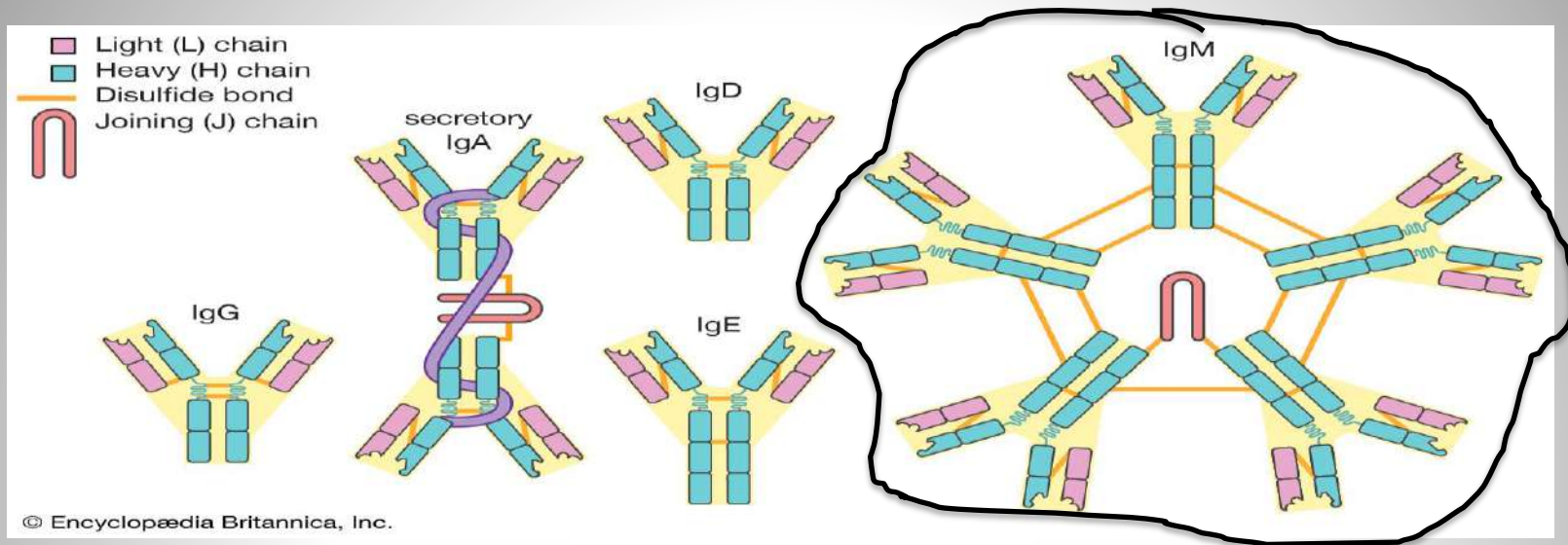
- ✓ nalaze se kao monomeri, dimeri, trimeri
- ✓ 10% od svih imunoglobulina krvi
- ✓ u epitelnim ćelijama monomeri polimerizuju i stabilizuju se sekretornom komponentom (SC) – nastaju slgA
- ✓ egzocitozom se izbacuje slgA na površinu sluzokože
- ✓ nalaze se u kolostrumu

# Imunoglobulini E klase (IgE)



- ✓ niska koncentracija u krvnom serumu: 0,25 g/L
- ✓ oni su homocitotropna antitela (vezuju se za membranu mastocita, bazofila)
- ✓ oslobađanje medijatora (histamina, serotonina) iz tih ćelija izaziva alergijsku reakciju
- ✓ povećan nivo IgE kod parazitskih invazija

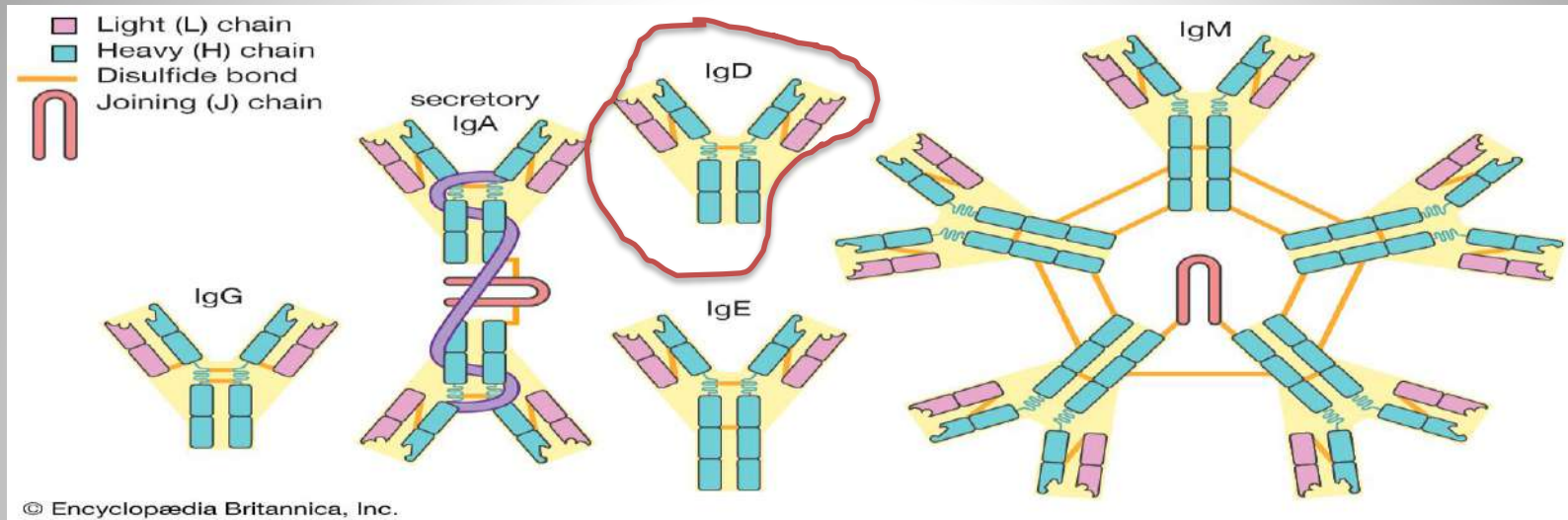
# Imunoglobulini M klase (IgM)- pentameri



- ✓ koncentracija u krvnom serumu: 1-2 g/L (5-10% svih imunoglobulina krvi)
- ✓ to su **glavni Ig primarnog imunog odgovora**
- ✓ ne prolaze kroz placentu i u kolostrum
- ✓ u klasu IgM spadaju antitela protiv antigena krvnih grupa (izohemaglutinini)
- ✓ može da se sintetiše i u plazma ćelijama submukoze creva (sekretorni IgM)



# Imunoglobulini D klase (IgD)- monomeri



- ✓ fiziološka uloga još uvek nepoznata
- ✓ nalaze se kao receptori za antigen na B limfocitima

# Reakcije antigena i antitela

---

- Primarna i sekundarna reakcija
- ✓ **primarna** je specifična, nevidljiva, traje kratko
- ✓ **sekundarna** reakcija je vidljiva (precipitacija, aglutinacija, citoliza)

Tip reakcije zavisi od prirode antigena:

- ✓ antigen rastvorljiv- obrazovanje taloga, **precipitata**
- ✓ antigen vezan za površinu ćelije- nastaje **aglutinat**
- ✓ kada antitela vezana za ćelijsku membranu aktiviraju komplement-**citoliza**

# Krvne grupe

---

- Kod ljudi postoje četiri tipa krvnih grupa - **A, B, AB, O**
- ✓ dva srodna antigena, tip A i tip B nalaze se na površini eritrocita
- ✓ antigeni čine eritrocite pogodnim za aglutinaciju (slepljivanje), dobili su ime **aglutinogeni (A i B)**
- ✓ ovih antigena ima i na površini drugih ćelija (leukociti, trombociti, spermatozoidi)
- ✓ kao rastvorljivi prisutni su u pljuvački, seminalnoj plazmi, u folikularnoj tečnosti jajnika
- ✓ čovek može na svojim ćelijama imati jedan antigen, oba ili nijedan od njih
- antitela protiv aglutinogena A i B zovu se **aglutinini**
- pripadaju klasi IgM

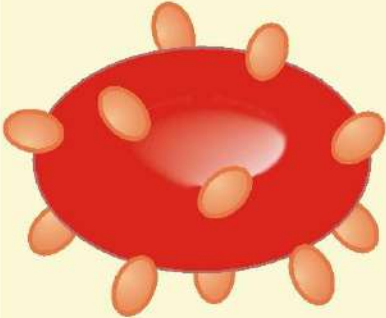

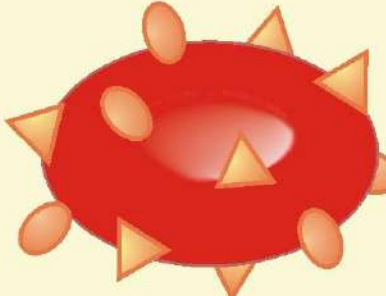

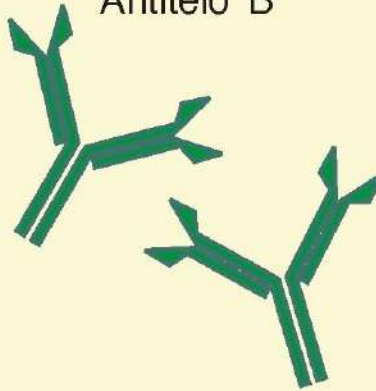
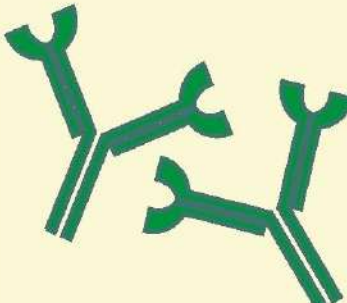
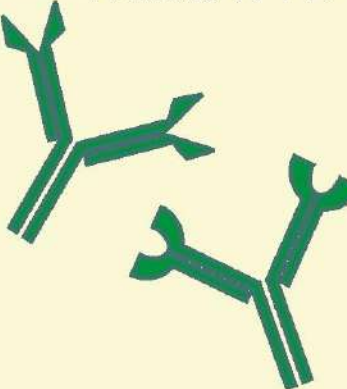
# Krvne grupe

Nulta grupa – univerzalni davalac, a prima krv samo od svoje grupe

Genotipovi		Krvne grupe	Aglutinogeni	Aglutinini	% učestalosti
I	OO	O	/	Anti A i anti B	45
II	OA ili AA	A	A	Anti B	41
III	OB ili BB	B	B	Anti A	10
IV	AB	AB	AB	/	4

Grupa AB- univerzalni pimalac a daju krv samo svojoj grupi

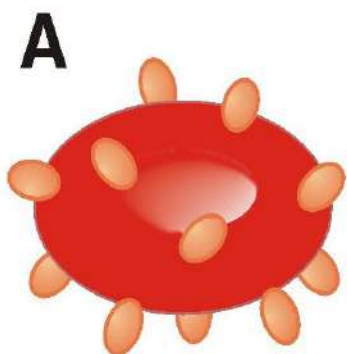
# Krvne grupe

	Tip A	Tip B	Tip AB	Tip 0
Eritrociti	Antigen A 	Antigen B 	Antigeni A i B 	Nema antigena ni A ni B 
Plazma	Antitelo B 	Antitelo A 	Nema antitela ni A ni B	Antitela A i B 

# Transfuzijske reakcije

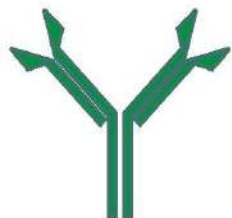
---

- O-grupa je univerzalni davalac, a prima krv samo od svoje krvne grupe
- Osobe krvne grupe A daju krv svojoj krvnoj grupi i osobama krvne grupe AB
- Osobe B grupe daju krv svojoj i osobama AB grupe
- Osobe AB krvne grupe daju krv svojoj grupi, a primaju krv od svih ostalih krvnih grupa (univerzalni primalac)

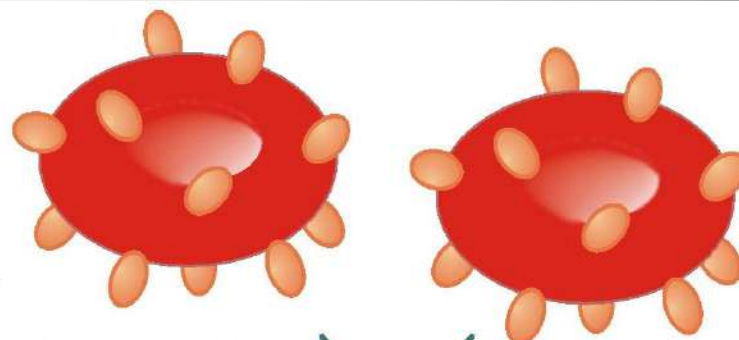


Krv davaoca tip A

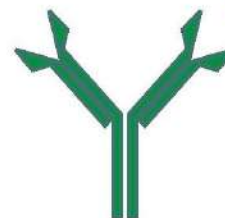
+



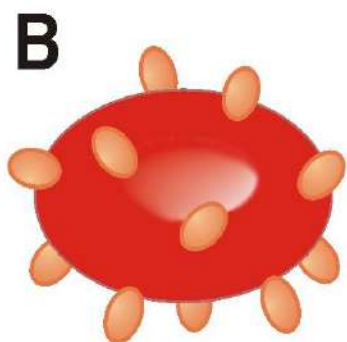
Tip B antitela  
u krvi tipa A  
primaoca



Antigen i antitelo  
se ne prepoznaju

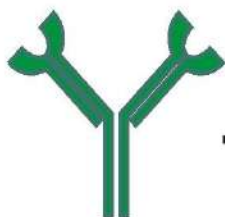


Nema aglutinacije

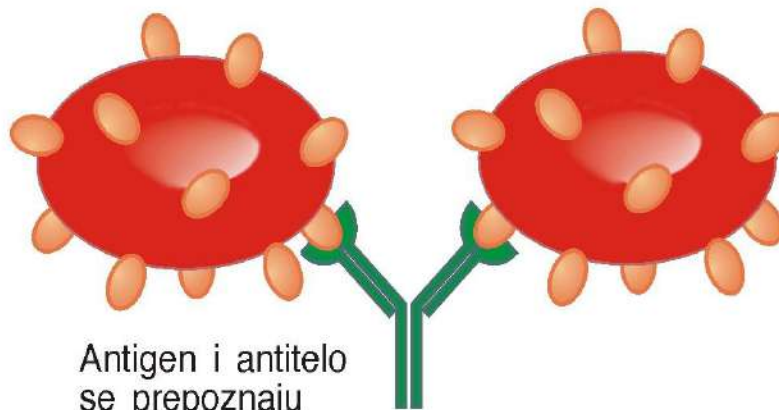


Krv davaoca tip A

+



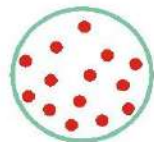
Tip A antitela  
u krvi tipa B  
primaoca



Antigen i antitelo  
se prepoznaju

Agglutinacija

<i>Krv primaoca</i>		<i>Reakcija sa krvlju davaoca</i>			
Antigeni eritrocita	Antitela u plazmi	Davalac tip 0	Davalac tip A	Davalac tip B	Davalac tip AB
Nema (tip 0)	Anti-A Anti-B				
A (tip A)	Anti-B				
B (tip B)	Anti-A				
AB (tip AB)	(nema)				



Normalna krv



Aglutiniрана krv



# Rh - sistem

---

- Rh aglutinogen u membrani eritrocita - Rh faktor
- ✓ sačinjava ga grupa antigena (D antigen ima najveću antigenost i imunogenost)
- ✓ Rh (+) osoba – eritrociti imaju D aglutinogen u membrani (85%)
- ✓ Rh (-) osoba –eritrociti nemaju D aglutinogen u membrani (15%)
- ✓ Rh aglutinogen je dominantno nasledan
- ✓ izbegava se davanje krvi Rh (+) osobe Rh (-) osobi
- ✓ Komplikacije-majka Rh (-) a plod Rh (+)
- ✓ Hemolitička bolest kod mladunaca (ždrebad)

# Krvne grupe domaćih životinja

---

Ne postoji ABO sistem krvnih grupa kao kod ljudi

- ✓ kod govečeta postoji 11 sistema krvnih grupa
- ✓ kod ovaca postoji 7
- ✓ konji i psi imaju 8
- ✓ kod svinja postoji najmanje 13
  
- ✓ tipiziranje krvi - dokazivanje roditeljstva potomaka visokovrednih živ.
- ✓ koristi se za isključivanje roditeljstva ali ne i njegovo dokazivanje
- ✓ koristi se i u selekciji (postoji korelacija: pripadnost krvnoj grupi i proizvodna osobina)