Curs 6 Imuno

PROD. DE Ig/Ac

- Sunt glicoproteine prezente in plasma lichidul extracelular, secreti.
- Moleculele cu proprietati de Ac avind capacitatea de a se combina specific si de a recunoste Ag inductor.

Structura:

- Compus din lanturi grele si usoare unite intre ele cu punti disulfurice

Caracteristici:

1. Sunt lanturi paralele sunt spiralate, fiecare lant infasuriduse in jurul lantului paralel. Pe distanta unei hemiture si cele usoare la fel.
2. Lanturile sunt unidirectionale cu capetele amono in sus si carboxi in jos.

Doua tipuri de segmente segmentul amino terminal

1. Segmentul hipervariabil si se noteaza cu cu N

Recunoasterea Ag – H/L asociate si se constituie doua mici cavitati unde poate fi acomodat un Ag (situsul antigenic).

2. Segmentul corboxi care sunt constante si se noteaza cu carboxi. Realizearea unor functii biologice ca:

- Activarea cascadei complement.
- Citofilia (pe membranele celulare)
- Tranversarea placentei.

Ig exista sub forma a patru izotipuri:
IgM, IgG, IgD, IgA, IgE

IgG:

Caracteristici:

1. Acesta este foarte bine concentrat aproximativ 10-12g/L cam 75% din total Ac.
2. Durata: viata lunga aprox 3-4 saptamini cu exceptia IgG3 aproximativ 5-7 days.
3. Distributie in cote egale intre sectorul intra si extra vascular sunt mai mult reprezentati in lichidele intratisulare.

Structura:

1. Lanturile grele cam 450aa, lungime 130A, 50KD
2. Sunt organizate in bucle si domeni legate prin punti disulfurice intracatenare.

Exista patru Domeni:
VH, VL, CH, CL.

- Zona balama: Este foarte importanta. Lanturile Hprezinta flexibilitate mare favorizind recunoasterea Ag.

In funcite de S-S se diferentieaza 4 subtipuri de IgG

1. IgG 1 prezinta 2 punti pe paretea carboxi terminala a regiuni balama.
2. IgG 2 prezinta 4 punti situate la ambele parti ale regiuni balama.
3. IgG 3 prezinta 15 punti dispuse catre domeniile Cγ2.
4. IgG 4 prezinta 2 punti situate de o parte si de alta a regiuni balama.

Lanturiile usoare: 214 aa, 60A, 20-22Kd

1. Lantul L se prezinta in bucle (domeni) de 100-110 aa.
2. Pe fiecare lant exista 2 bucle sau 2 domeni.

In lantul L pot exista mici variatii:

1. Lanturile Kappa aproximativ 2 1/3
2. Lanturile H aproximativ 1/3

IgG 2 componete:

Fab, Fc cu functii diferite.

Fab:

Functie:

1. Recunoasterea Ag
    a. Conformationale si Corpusculare avind un situs combinativ pt Ag.

Plicaturarea: Se realizeaza ca urmare a unei punti intre domeni ca exemplu: 3 punti S-S = 3 plicaturi

- Segementele care participa la legarea Ag sunt situati in virful plicaturi si asfel formeaza interiorul situsului.

- VH/VL contin poziti in care nu se schimba nici un aa de la o molecula la alta. Si se numesc FR si nu participa la legarea Ag.
- VH/VL contin poziti in care se schimba aa si se numesc CDR. (regiuni determinante ale complementaritati).

Paratopul:
Este segmentul de pe Ac care este implicat direct in legatura cu epitopul.

Unicitatea Ag/Ac este conditionata de 2 factori
1. Natura si numarul aa din CDR
2. Pozitionarea in spatiu a plicaturilor.

Plicaturarea VH/VL

1. Favorizeaza recunoasterea Ag.
2. Poate transforma aceste bucle in determinati Ag conformationali
    a. pt ca prin virful plicaturat se aduc impreuna aa care creaza mici seg peptidice unice.
    b. Pt ca CDR se pot comporta ca niste structuri Ag. (D Agc) => formeaza idiotipul

Idiotipul se refera la Ig modificate specific la contactul cu un Ag. Sunt Ig de aceasi clasa la indivizi dif din aceasi specie. (eg Ac de tip IgG specific anti Salmonela, Shigella).

Ac anti idiotip:
1. Contribuie la reg RIU si are rol de distrugere a idiotipilor in exces prin inhibitita Th LB.
2. Pot avea efecte agravante in bolile autoimune unde eliberarea de autoantigene genereaza imagini interne.

FC

Capacitatea de declansare a activari complementului pe calea clasica.
1. Prin CH2 => recunoasterea Ag de catre IgG si duce la modificari in lantul H cu activarea subcomponentei C1q.
2. Atasarea IgG de membrane celulare prin CH3 cu ajutorul un receptori specifici
    a. FC γ RI se leaga cu CD64
    b. FC γ RII se leaga cu CD32
    c. FC γ RIII se leaga cu CD16

CD 64 din macrofage, Neutrofile, NK are inalta afinitate pt IgG1 IgG3.

Funtiile:
1. Macrofagelor: captarea si fixaea celulelor opsonizate prin IgG.
2. NK: nu poate face edocitare dar prin stimuli de activarea se elibereaza factori citolitici, citotoxici, radicali liberi, perforine care altereaza Ag corpusculare care duc la liza lor. ADCC (antibody dependent cellular citotoxicity).

CD32: are afinitate scazuta pt tooate IgG fara selectivitate.
- Sunt foarte reare in organism
- Se gasesc pe monocite la nivelul citoplasmei

Functii:
1. Medieaza fagocitarea Ag
2. Rol important in expunerea CIC (complexe imune circulante)
3. Mediaza ADCC
4. Rol in trecerea transplacentara IgG1

CD16: rep pt NK

Functiile:
1. Mediaza ADCC

PARTICULARITATILE FUNCTIONALE ALE SUBCLASELOR IgG.

IgG1
- 65% din totalul IgG
- Activeaza foarte bine complementul
- Principali Ac care traverseaza placenta

IgG2
- 25% din totalul IgG
- Aciveaza slab complementul

IgG3
- 10% din totalu IgG
- Cei mai buni acitvatori de complement
- Prezinta caracter citofil.

IgG4
- 5% din totalul IgG
- Nu activeaza complemntul
- Pronuntat caracter ciotfil

Ac tip IgG nu apar in RIU la prima stimulare Ag.

IgM

Generalitati:

- Cantitati: 1.5 / 2 mg/ml
- Viata 7 zile
- Structura:
    - Pentameri
    - Piesa de jonctiune si poate uni cinci monomeri.
    - Lanturile grele sunt mai mari cu cinci domeni.

- Particularitati fuctionale
    - Prima linie in apararea anti bacteriana si virala formind retele aglutinale.
    - Creste potentialul de activare a complementului din 2 motive
        - IgM formeaza pentameri (5 situsuri)
        - Pe fiecare exista 2 situsuri de complement CH2 si CH3

- Sunt caracteristice RIU primimar

Claisficarea RIU

RIU Primar

1. Numai IgM:

Permite cooperarea cu APC; participa doar TH1 si IL2 neactivat mechanismul de switch.

2. Concetratie plasmatica moderat crescuta

Deoarece la cooperarea APC participa LTh; LB sunt imature si insuficient expansionate.

3. Durata IgM este moderata in timp

Pentruca:

a. IgM au viata redusa
b. Generatiile de clone sunt imature

RIU Secundar

1. Numai Ig G

Pentru ca la cooperarea cu APC repetitiv cu acelasi Ag participa LTh2 => IL4 care activeaza switch

2. Concentratii f. mari 100X IgM

Pentru ca la cooperarea cu APC repetitiv si cu acelasi Ag participa LB mature si sufiecient expansionate, Celulele cu memorie cu raspuns consistent.

3. Durata Ig G este foarte lunga in timp

pt ca;

a. IgG au durata lunga
b. Sunt autointretinute in timp datorita clonelor cu memorie.