

Relația Structură -Funcție

A. Proteine globulare

- 1) Cu structură secundară α -helix
 - Albumina plasmatică (*studiu individual*)
 - Hemoproteide:
 - Mioglobina (Mb)
 - Hemoglobina (Hb)
 - Catalaza (*studiu individual*)
 - Citocromul C (*studiu individual*)

- 2) Cu structură secundară foaie β
 - Imunoglobuline

B. Proteine fibrilare

- 1) Cu structură secundară specifică: Colagen
- 2) Cu structură secundară α -helix: α -Keratina
- 3) Fără structură secundară: Elastina

Imunoglobuline (Ig) = Anticorpi (Ac)

- Definiție
- Antigen (Ag) & Determinant antigenic
- Organizarea sistemului imun
- Rolul anticorpilor
- Raspunsul imun
- Structura Ig.
- Interacțiunea Ag-Ac
- Clasificarea Ig
- Distribuția & Rolul Ig
- Proteine asemănătoare Ig
- Proteinele MHC I & MHC II

Imunoglobuline (Ig) = Anticorpi (Ac)

• Definiție

Imunoglobulinele (Ig) sau **anticorpii** (Ac) = proteine globulare care sunt sintetizate de către **plasmocite** (limfocite B efectoare), ca răspuns la prezența în organism a unui **antigen (Ag)**

- ✓ microorganism (bacterie, virus, parazit)
- ✓ compus macromolecular (proteină, polizaharid) considerat "non-self".

- Ac se combină cu Ag specific și formează un **complex antigen-anticorp** (complex imun) care blochează Ag și inițiază **răspunsul imun** (procese care distrug agentul patogen, fagocitoza, activarea complementului).

Antigenul

= orice substanță de origine endogenă sau exogenă capabilă să declanșeze un răspuns imun.

Un antigen complet este alcătuit din

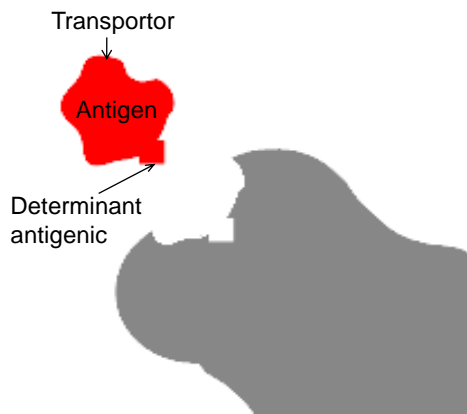
- "**determinant antigenic**" responsabil de specificitatea antigenului, și
- "**transportor**" al determinantului antigenic (macromoleculă)

întreg ansamblul fiind responsabil de **imunogenitatea** antigenului.

Haptena

= o moleculă mică (GM<1000) care devine imunogenă **numai** după atașarea covalentă de o macromoleculă

Determinant antigenic



Determinanții antigenici pot fi:

- **liniari** (lanțuri scurte de 8-12 aminoacizi dispuși succesiv în lanțul peptidic)
- **conformaționali** (grupuri de 8-12 aminoacizi ce aparțin unor regiuni diferite ale lanțului peptidic sau chiar unor lanțuri diferite)

Ex. mioglobina are 5 determinanți antigenici conformaționali

Interacțiunile dintre Ac și Ag sunt necovalente (hidrofobe, polare, legături de H) și se bazează pe complementaritatea sterică și chimică dintre determinantul antigenic și situsul de legare a Ig. Afinitatea Ac pentru antigenul specific este foarte mare (10^{-4} - 10^{-10} M). Formarea complexului Ac-Ag este urmată de evenimente care vor duce la distrugerea Ag.

Organizarea sistemului imun

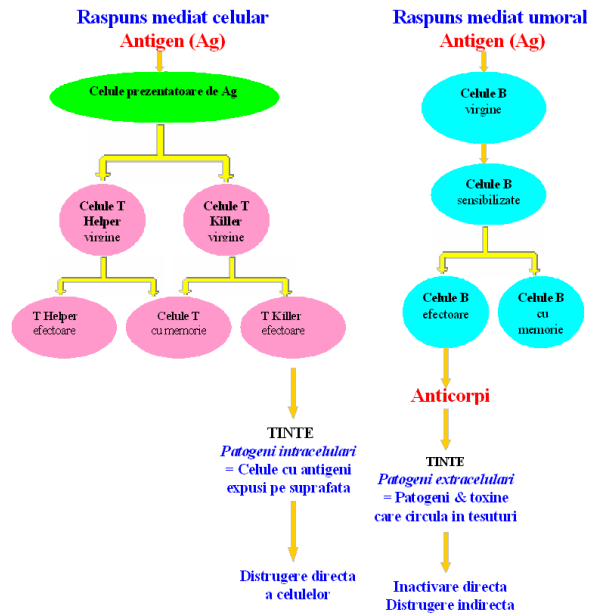
Sistemul imun cuprinde două compartimente:

- **compartimentul central**, alcătuit din
 - măduva hematogenă (unde se produc și maturează limfocitele B și se produc limfocitele T),
 - timus, sediul maturării limfocitelor T;
- **compartimentul periferic**, reprezentat de țesutul limfoid
 - capsulat (splina și ganglionii limfatici), sediul derulării celei mai mari părți a răspunsului imun,
 - necapsulat (localizat la nivelul epiteliului digestiv, bronșic, precum și la nivel cutanat).

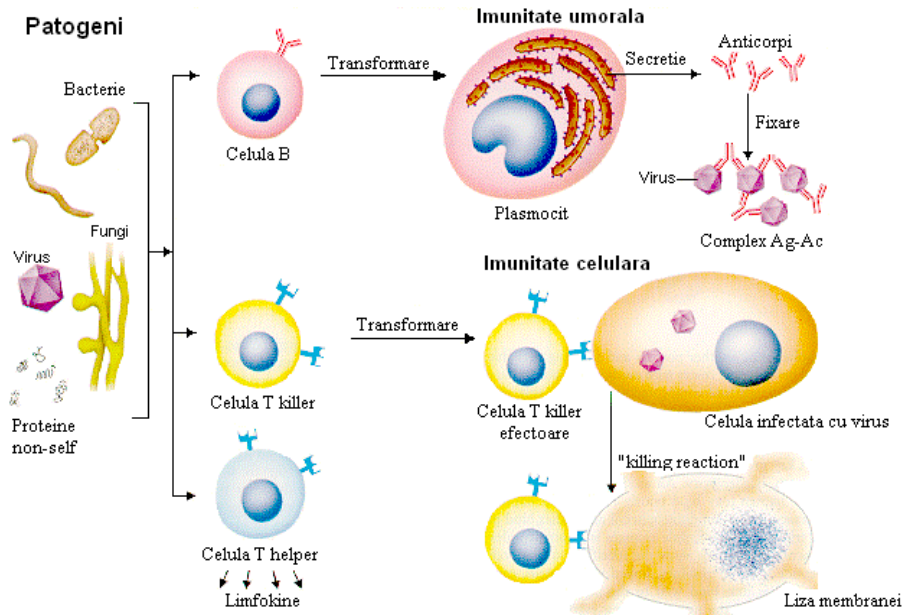
Rolul anticorpilor

- Anticorpilor sunt **efectorii principali** ai imunității umorale
- **Imunitatea umorală** este eficace contra:
 - bacteriilor și virusurilor extracelulare
 - toxinelor
- Limfocitele Tcitotoxice și macrofagele activate sunt efectorii imunității celulare.
- **Imunitatea celulară** intervine în special contra:
 - paraziților intracelulari (bacterii, virusuri)
 - celulelor proprii modificate (tumorale)

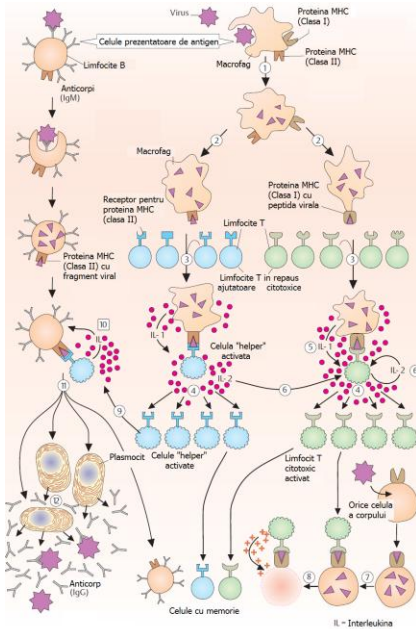
Răspunsul imun



Răspunsul imun



Schema simplificată a răspunsului imun



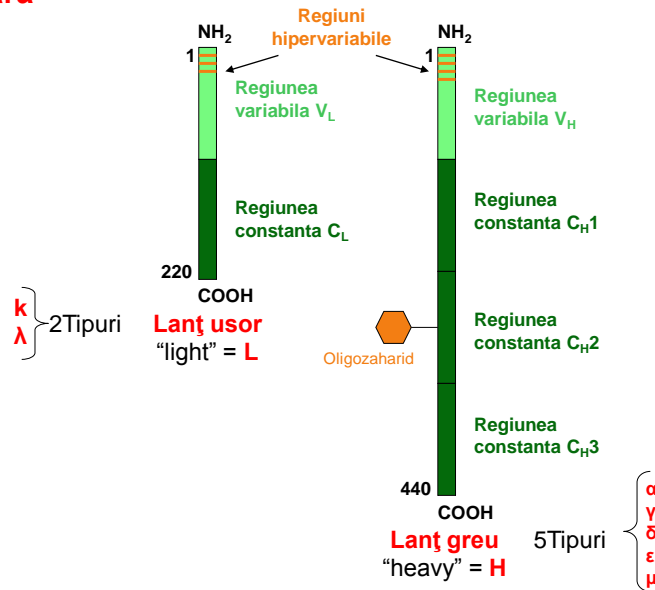
1. Patogenul (ex. virus) este captat de **celulele prezentatoare de antigen** și degradat proteolitic
2. Fragmentele virale sunt expuse pe suprafața acestor celule prin intermediul **proteinelor MHC** (codificate de "major histocompatibility complex")
3. Complexul proteina MHC-peptida virală este recunoscut de receptorul specific de pe limfocitul T
4. Legarea complexului de receptorul specific determină activarea limfocitului și eliberarea de **interleukine**
5. Macrofagele activate eliberează IL-1
6. Limfocitele T activate eliberează IL-2 => proliferarea și diferențierea limfocitelor
7. **Limfocitele T citotoxice** recunosc și leagă celulele infectate cu virus sau celulele tumorale => eliberarea **perforinei**
8. Perforina perforază membrana celulelor țintă.
9. Limfocitele B care expun fragmentul viral sunt recunoscute de receptorii specifici de pe limfocitele T "helper"
10. Limfocitele T "helper activate eliberează IL-2 care stimulează proliferarea și diferențierea limfocitelor B => **Plasmocite** (care sintetizează și secretă IgG), respectiv **limfocite B cu memorie**

Etapele răspunsului imun umoral

- ✓ **Întâlnirea Ag cu limfocitele B**
- ✓ **Recunoașterea epitopilor unui Ag de către receptorul specific de pe suprafața limfocitelor B naive (selecția clonală) și activarea lor.**
Limfocitele B naive recunosc epitopii prin intermediul moleculelor de Ig M (și Ig D) de pe suprafața lor.
- ✓ **Proliferarea limfocitelor B activate (într-o clonă de celule identice) și diferențierea lor în plasmocite, care vor sintetiza și secreta Ac din clasa Ig M.**
O parte din limfocitele B activate se transformă în celule cu memorie (nu secretă Ac, circulă prin sânge și supraviețuiesc mai multe luni sau ani fiind gata să reacționeze la o pătrundere repetată a Ag).
- ✓ **Interacțiunea dintre Ag și Ac care conduce la inactivarea antigenului**
Complexele Ag-Ac formate de către Ig M și Ig G sunt apte să:
 - interacționeze cu receptori de pe macrofage și neutrofile => inițierea chemotactismului, fagocitozei, eliberarea de mediatori, citotoxicitate.
 - inițieze activarea sistemului complement și formarea complexului litic care formează pori în membrana celulei țintă și astfel determină liza celulei.

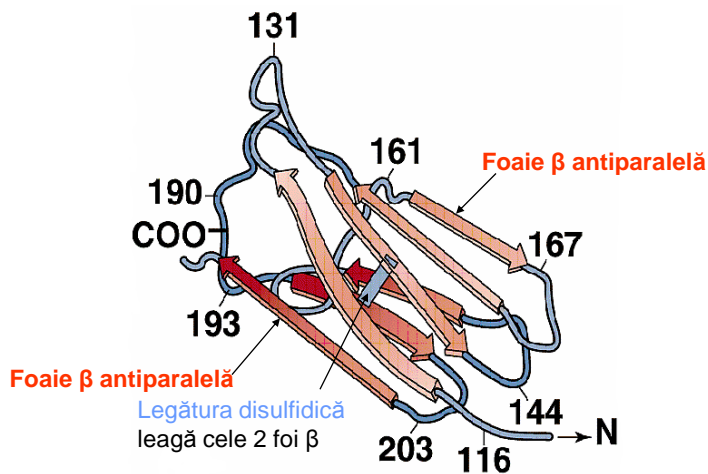
Imunoglobuline – Structura

Structura primară



Imunoglobuline – Structura

Structura secundară & suprasecundară

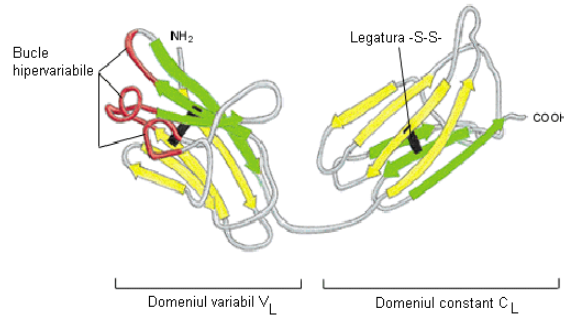


2 foi β suprapuse = motivul structural caracteristic

Imunoglobuline – Structura

Structura terțiară

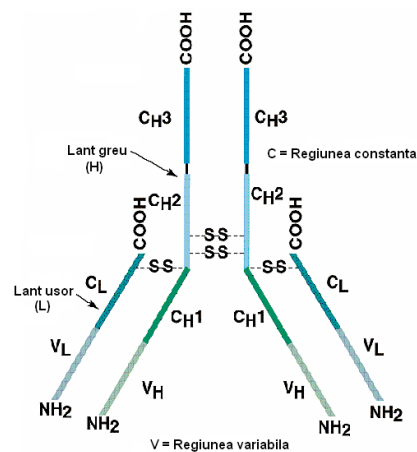
- ✓ Globulară
- ✓ Organizarea pe domenii a lanțurilor



Domeniile lanțului ușor L

Imunoglobuline – Structura

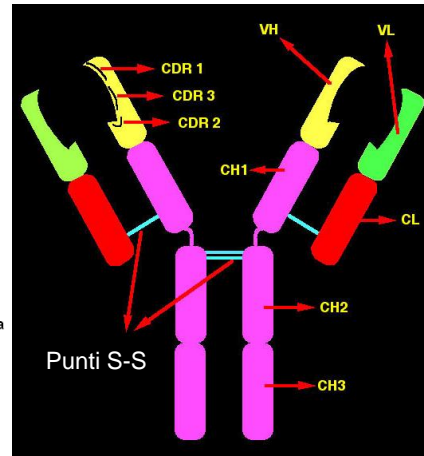
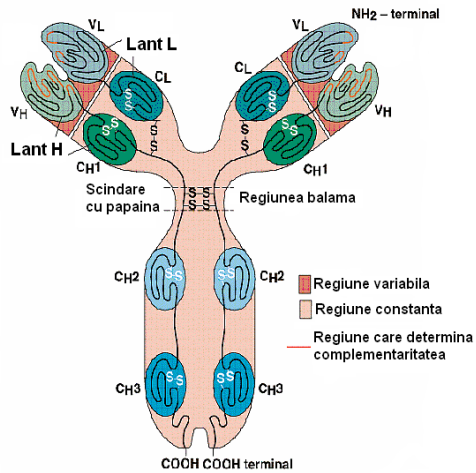
Structura cuaternară – Reprezentare liniară



- (HL)₂** – Lanțurile H (C_{H2}) sunt legate prin 2 punți disulfidice
 – Fiecare lanț L (C_L) este legat de H (C_{H1}) printr-o punte disulfidică

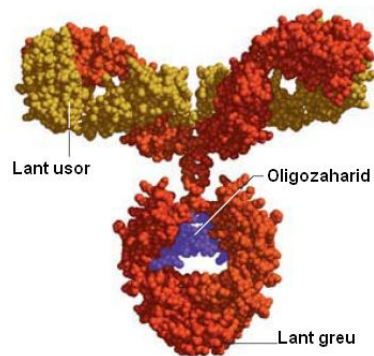
Structura cuaternara a Ig G

Reprezentare care ilustrează alcătuirea celor 2 centri de legare a Ag (prin asocierea regiunilor hipervariabile (ex. CDR1, CDR2, CDR3) ale domeniilor V_H și V_L)

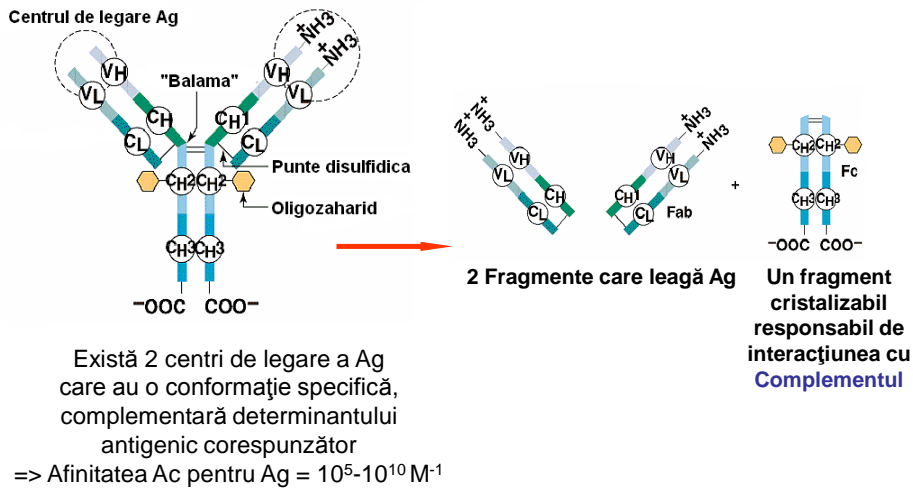


Structura cuaternara Ig G

Imagine tridimensională



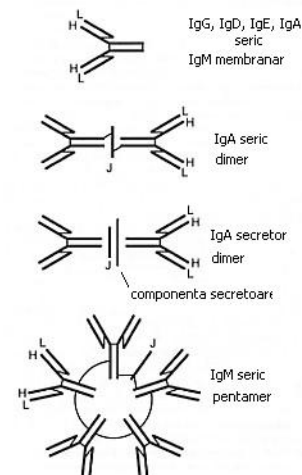
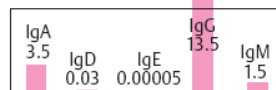
Hidroliza IgG sub acțiunea papainei



Ig- Clasificare & Compoziție

Abreviere	Lanț L	Lanț H	Structura	Glucide %
Ig A	k sau λ	α	$k_2 \alpha_2$ $(k_2 \alpha_2)_2$	7-12
Ig G	k sau λ	γ	$k_2 \gamma_2$	2-3
Ig E	k sau λ	ε	$k_2 \epsilon_2$	10-12
Ig D	k sau λ	δ	$k_2 \delta_2$	-
Ig M	k sau λ	μ	$(k_2 \mu_2)_5$	10-12

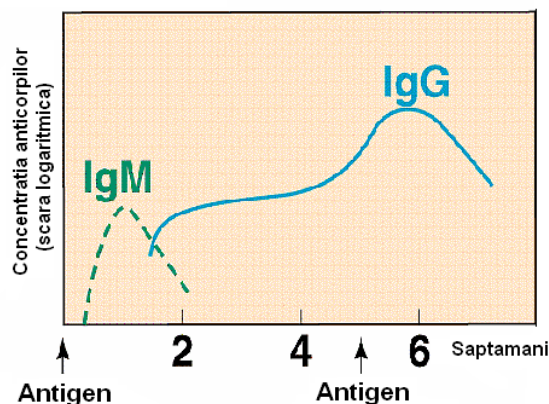
Concentrația în ser (g/L)



Imunoglobuline – Distribuție & Rol

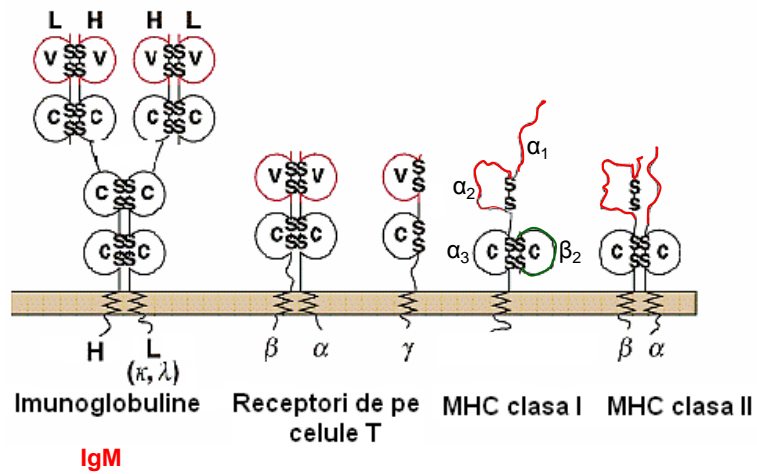
Tip Ig	Distribuție	Rol
IgA	Tract intestinal Secreții mucoase	Reprezintă prima linie de apărare împotriva invaziilor agenților patogeni
IgM	Plasmă	Reprezintă primele Ig formate după contactul cu Ag Inițial sunt localizate pe membrana limfocitelor B (receptori pt. Ag), apoi sunt secretate de plasmocite sub formă de pentameri. Promovează fagocitoza microorganismelor de către macrofage și leucocitele polimorfonucleare Activează complementul
IgG	Plasmă Lichid interstițial	Reprezintă cele mai importante Ig. Pot traversa placenta Promovează fagocitoza microorganismelor de către macrofage și leucocitele polimorfonucleare Activează complementul
IgD	Fixate pe membrana limfocitelor?	Receptori pentru Ag?
IgE	Fixate pe mastocitele din pereții vaselor	După interacția cu Ag provoacă eliberarea histaminei din mastocite => au rol important în reacțiile alergice

Variația concentrației plasmatice a IgM și IgG ca răspuns la expunerea unui Ag



IgM este primul Ac sintetizat, în cantitate semnificativă, după apariția în plasmă a Ag
Sinteza IgG are loc, în cantitate semnificativă, după 10 zile de la reexpunerea la Ag

Receptori antigenici



Multi receptori antigenici aparțin *superfamiliei imunoglobulinelor*.
 Aceasta cuprinde proteine alcătuite din domeniile caracteristice imunoglobulinelor.
 (Regiunile homoloage au aceeași culoare)