

# **FIZIOLOGIJA ANTITELA**

1

**2019/20**

# IMUNOGLOBULINI

2

Visokomolekulski glikoproteini

Produkt **imunskog odgovora**

Na **specifičan** način reaguju sa unetim Ag

1939 - **Tizzelius** elektroforeza:

kod životinja koje se **imunizuju** povećava se  
**gama globulinska** frakcija

Bolji je naziv **IMUNOGLOBULINI**

Neki imaju pokretljivost  $\alpha$  i  $\beta$  globulina (Ig M)

Apsorbovanjem sa antigenom se ova frakcija gubi

# IMUNOGLOBULINI

3

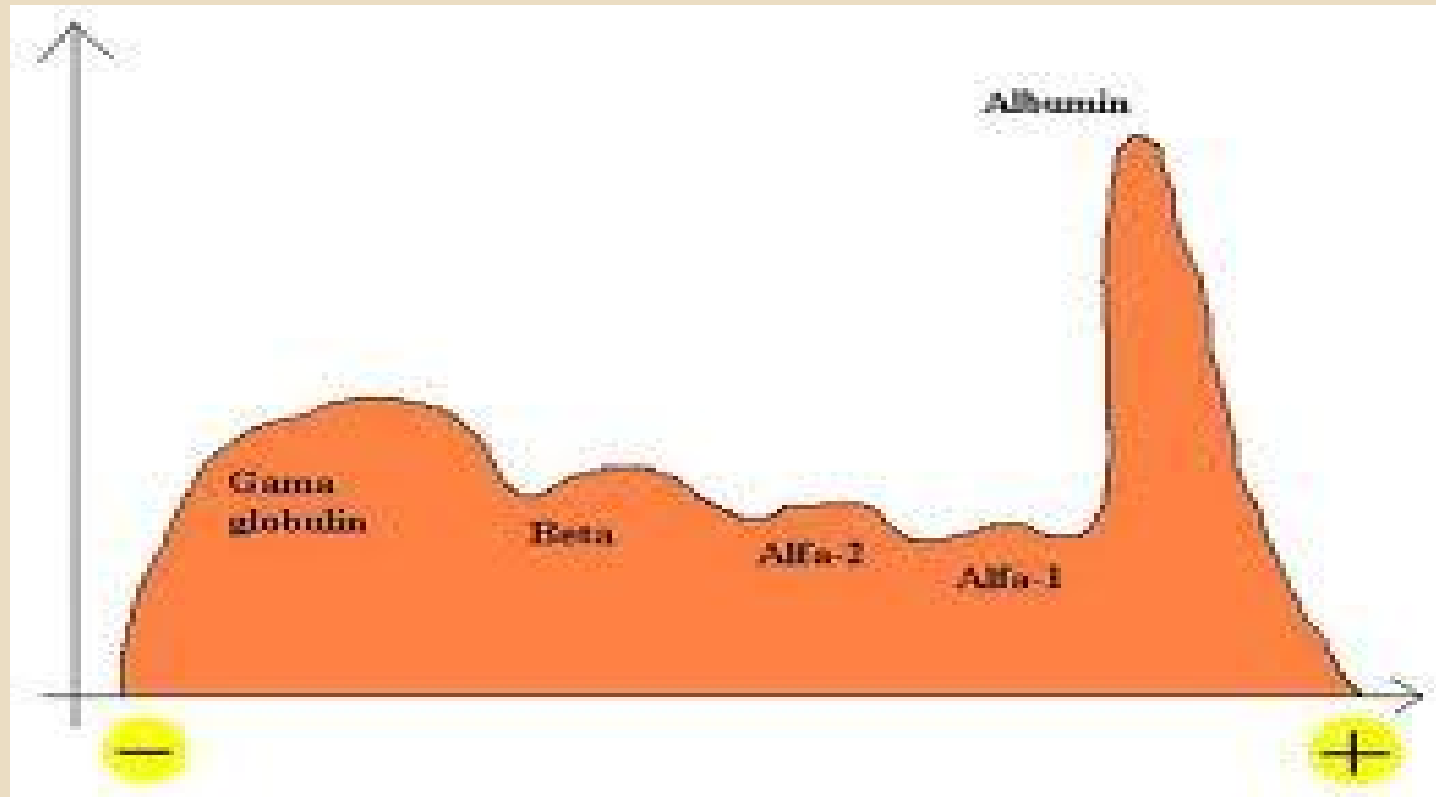
Imunoglobulini se danas smatraju **solubilnim (rastvorljivim)** oblikom **B ćelijskih receptora (BCR)**

Oslobađaju se u okolne tečnosti i cirkulaciju (gde ih i ima najviše)

Postoji više klasa - deluju u **različitim sredinama** (krv, sluzokože, mleko) i usmereni su protiv **različitih Ag**  
– npr. Ig E / paraziti

# ELEKTROFOREZOGRAM

4



# STRUKTURA I OPŠTE OSOBINE ANTITELA

4 peptidna lanca:  $2+2 = 2H + 2L$

H – teški lanci 420 AK a L – laki lanci 220 AK

H lanci su spojeni kovalentnim S-S vezama a takođe i L sa H

**C terminus** - slobodna COOH grupa i

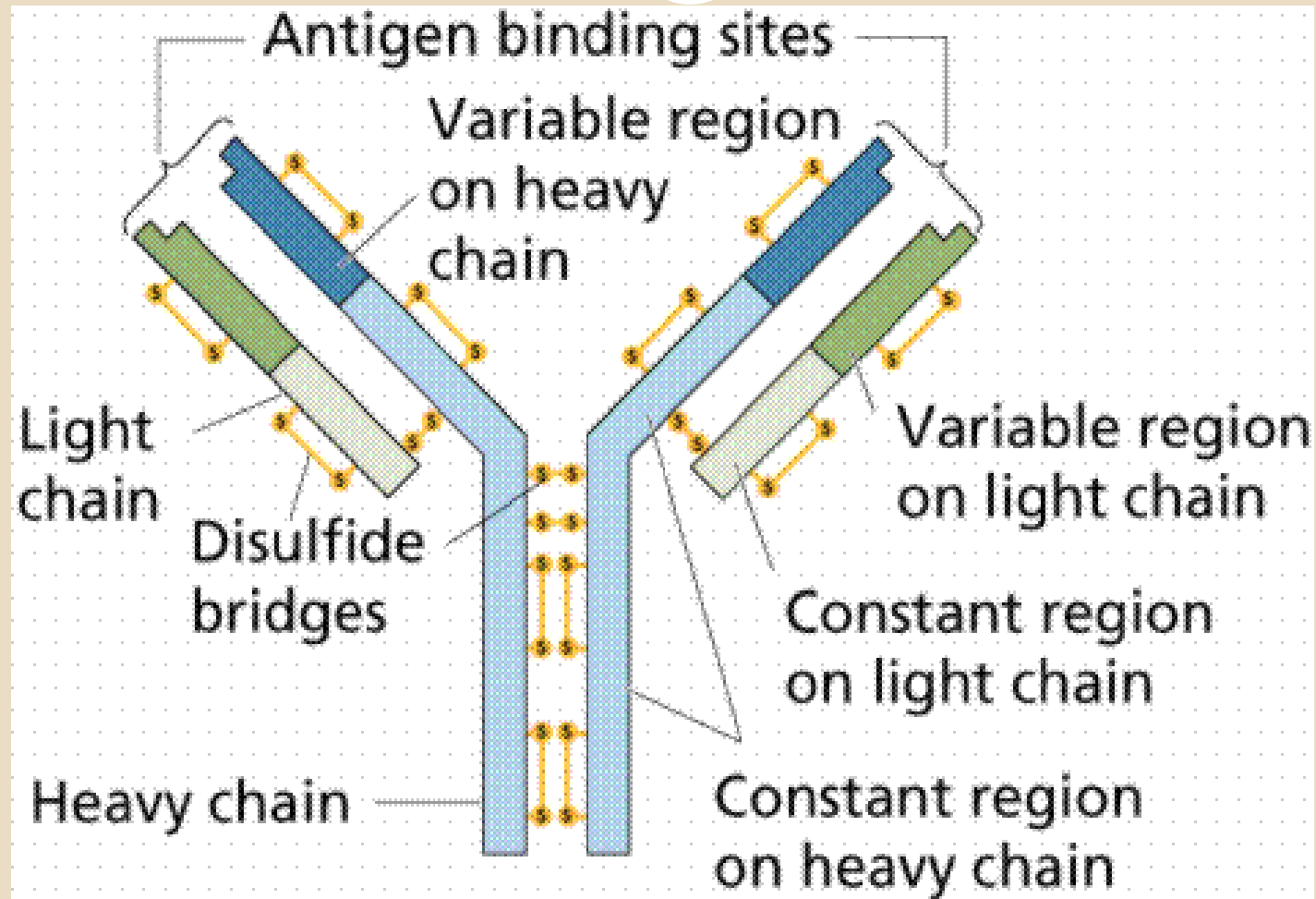
**N terminus** - slobodna NH<sub>2</sub> grupa

Na polovini H lanca je **zglobni region** sa dosta **prolina** čije ponovljene sekvence obezbeđuju **pokretljivost**

**Y oblik** - vezan za antigen i **T oblik** - neaktivan

# SHEMATSKI PRIKAZ Ig

6



# STRUKTURA I OPŠTE OSOBINE ANTITELA

Papain cepa molekul na

**Fab** (1/2 H + L) x 2 i **Fc** - 1/2 H x 2  
(fragment **a**ntigen **b**inding i fragment **c**rystalizable)

1/2 L (VL) + 1/4 H (VH) => **varijabilni deo**  
CL + CH 1,2,3 => **konstantni deo**

U sredini varijabilnog dela nalaze se **hipervarijabilne zone**

(po 10 AK iz teškog i lakog lanca)

To su **aktivna mesta** u molekulu Ig koja su **komplementarna** sa antigenskom determinantom

## Fc fragment ima 4 efektorske funkcije:

8

1. mesto koje aktivira **komplement**
2. mesto koje privlači makrofage (**opsonizacija**)
3. mesto koje omogućava **prolazak kroz placentu**
4. mesto kojim se **Ig vezuju** za ćelije

npr. Ig E za mastocite

(homocitotropnost, homocelulofilnost)



# Postoji 5 tipova teških lanaca $\gamma$ , $\alpha$ , $\mu$ , $\epsilon$ i $\delta$ koji se međusobno antigenski razlikuju

9

Na osnovu razlika u teškim lancima podeljeni su u 5 **klasa** G, M, A, E i D (**izotipovi**)

U serumu je najviše Ig G pa M pa A

a u mleku, pljuvački i sadržaju creva je najviše IgA

Ig D je primarno **BCR** i izgleda da ga nema u cirkulaciji kod svih životinja

Postoje i **potklase** zbog manjih razlika u redosledu i zastupljenosti AK

Kod čoveka : Ig G 1,2,3,4 i Ig A 1,2 a kod prezivara Ig G1 i 2

# U svim klasama postoje samo dva tipa L lanaca: $\kappa$ i $\lambda$

10

Oni uvek idu **u parovima**  $2 \kappa$  ili  $2 \lambda$

Ovi lanci se međusobno **antigenski** razlikuju

Antitela protiv Ig G će reagovati i sa drugim klasama zbog istih lakih lanaca.

# Molekuli Ig su globularne strukture i na određenim mestima grade petlje - DOMENE



Konstantni deo ima 3 domena

(Ig M i Ig E ima 4)

Oni imaju oko 60 AK

Na lakom lancu postoji jedan konstantni i jedan varijabilni domen.

U neaktivnom **T obliku** pokriveni su domeni na Fc fragmentu a tek kada se veže Ag molekul prelazi u **Y oblik** i oslobađaju se aktivna mesta

At samo mogu da neutrališu toksine ali ako je Ag korpuskularan **vezivanje At nije štetno**

# **Kada dođe do vezivanja Ag za At ispoljavaju se efektorske funkcije =>**

12

- **Aktivacija sistema komplementa C 1-9 > enzimi koji uništavaju antigen**
- **Privlačenje makrofaga koji fagocituju i At i bakteriju**
- **Precipitacija Ag-At kompleksa**
- **Aglutinacija**
- **Lizirajući efekat**
- **Neutralizacija**

# At : pravilo 2 gena - jedan peptidni lanac

13

- Postoji gen za **varijabilni** i gen za **konstantni** deo molekula a oni su na različitim mestima u hromozomu
- Približe se u toku sinteze i nastaje **jedna m-RNK**
- **Laki lanci se posebno sintetišu** i u tubulima Goldži kompleksa spajaju sa H lancima
- Ceo molekul se izbacuje egzocitozom.

# Ig G monomeri, 4 potklase, 180 kDa

14

- stvaraju ih plazma ćelije slezine, limfnih čvorova i kostne srzi
- lakše od drugih izlaze iz krvnih sudova
- Najveća im je koncentracija **u serumu** i najvažnija uloga u odbrani posredovanoj **At**
- 2  $\gamma$  i 2  $\kappa$  ili  $\lambda$  lanca
- nastaju u sekundarnom imunološkom odgovoru

## Ig G monomeri, 4 potklase, 180 kDa

15

- aktivišu **komplement** ako se dovoljno molekula akumulira na površini Ag (ne sve potklase)
- dovode do **aglutinacije i opsonizacije**
- prolaze kroz **placentu**
- preživari - Ig G1 **u kolostrumu** ali ne i Ig G2

## Ig M. 900 kDa, pentamer, J - lanac 15 kDa (zatvara krug)

16

- kao monomer je **BCR** (MM 1 mil Da)
- stvaraju ga plazma ćelije slezine, l. čvorova i kostne srži
- drugi po koncentraciji u serumu **8-10%** u cirkulaciji
- $\mu$  i  $\kappa, \alpha$  lanci + CH 4 domen = aktivacija komplementa i liza celija
- dodatni 20 AK region, nema zglobni region



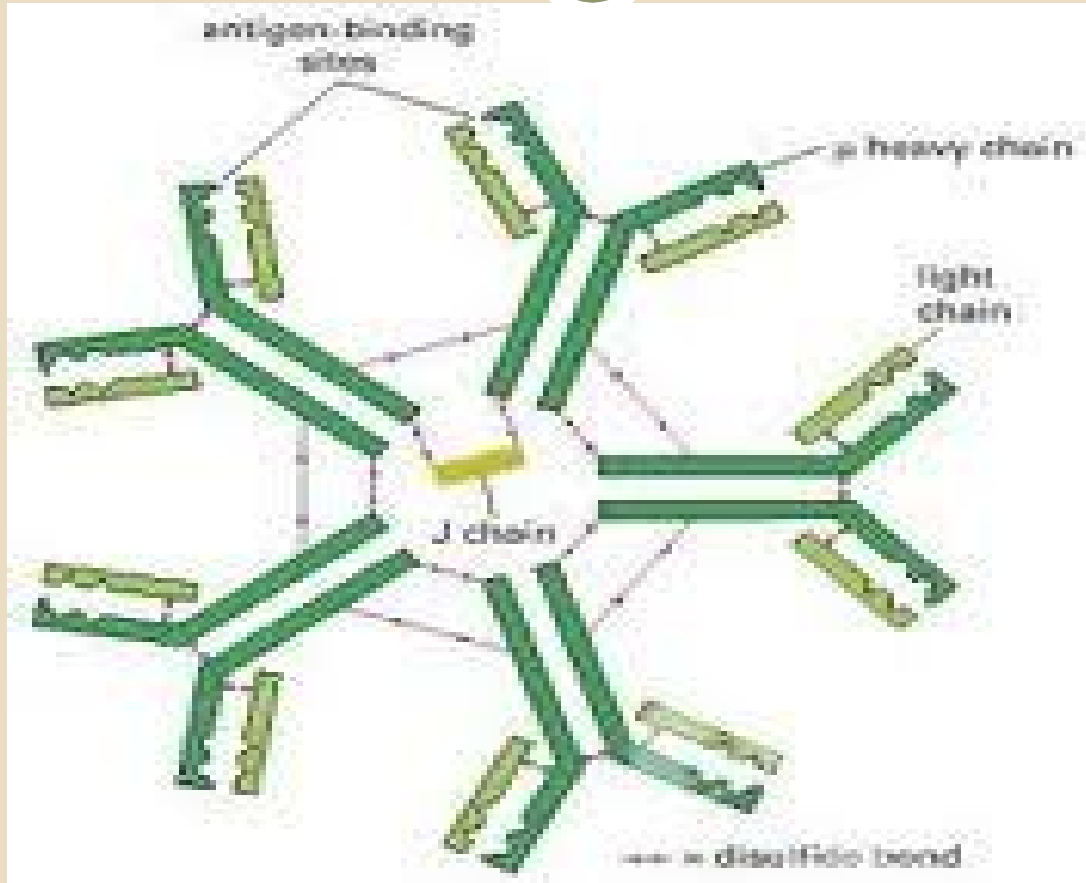
# Ig M

17

- deluju u cirkulaciji a imaju mali značaj u tkivima
- sintetišu se u **primarnom** (više nego Ig G) i u **sekundarnom** imunskom odgovoru
- veoma **efikasni** - 5 aktivnih mesta (teoretski 10)
- sposobnost **opsonizacije, neutralizacije virusa i aglutinacije**
- aglutinini krvnih grupa - **ne prolaze kroz placentu žene**

# Ig M

18



# Ig A, 150 kDa monomer

19

- $\alpha$  teški i laki  $\kappa$  i  $\lambda$  lanci
- sintetišu ih plazma ćelije u tkivima ispod telesnih površina (RT, DT, UGT, koža i vime)
- u serumu **monomeri** a u sekretima **dimeri i trimeri**
- 15 % od ukupnih Ig kod ljudi
- Ig A1 i Ig A2 (laki lanci unutra)
- vezani za površinu sluzokože predstavljaju **zaštitnu barijeru s Ig A**

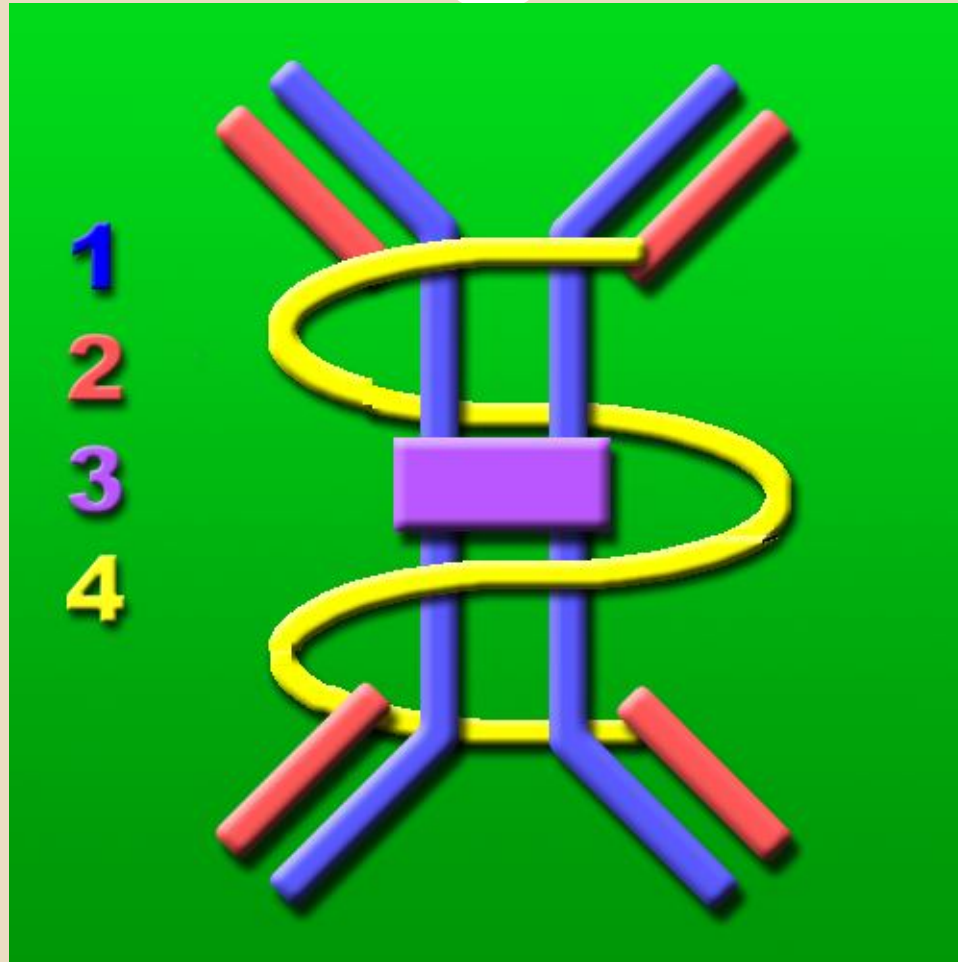
# Ig A

20

- J lanac (vezuje CH2 jednog i CH2 drugog)
- SP (secretory pease) - 71 kDa - štiti od proteaza
- nalazi se u većoj količini **u kolostrumu** i štiti sluzokože DT sprečavajući prodor antigena
- deluje i u ćeliji što sa ostalima nije slučaj
- ne aktivira komplement i nije opsonin
- može da aglutinira partikule i neutrališe neke viruse

# Ig A

21



# Ig E monomer, 190 kDa

22

- teski  $\epsilon$  lanac, 4 CH domena
- niska konc. u serumu = deluje kao molekul prenosilac signala
- kratak poluživot 2-3 dana, termolabilan
- stvaraju ga plazma ćelije ispod telesnih površina
- moze da se vezuje za membrane mastocita i bazofilnih granulocita – Fc R
- ponovno unošenje alergena (antigeni koji dovode do sinteze IgE) => degranulacija i oslobađanje **medijatora alergijskih reakcija I tip (histamin, serotonin, bradikinin)**.

## Ig D, 170 kDa

23

- ekstremno mala koncentracija i nepoznata uloga u cirkulaciji
- prvenstveno je **BCR** - Fab je identičan receptorima T limfocita
- 2 H i 2 L lanca

# Ig D

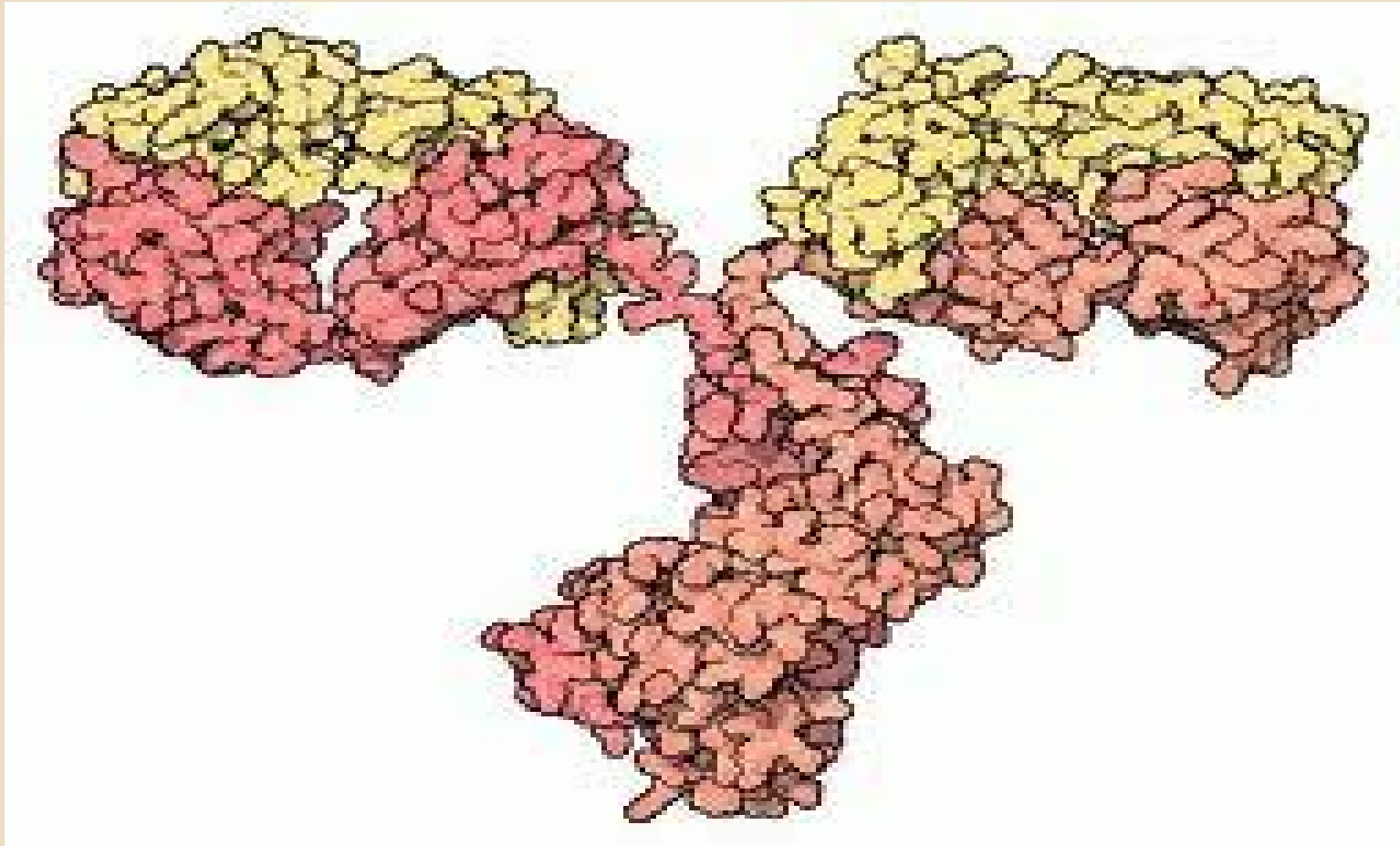
- nema CH2 => CH 1 i CH 3 su **odvojeni dugim zglobnim regionom**
- ovaj region nema S-S veze i osetljiv je na proteaze (koagulacija)
- zato ga nema u serumu a ima u plazmi
- ima mali transmembranski i intracitoplazmatični domen na Fc kraju
- veoma je termolabilan
- dokazan je u krvnoj plazmi ljudi, primata, pacova i miševa i verovatno pasa
- ostale životinje ga nemaju



# TRODIMENZIONALNA STRUKTURA ANTITELA

25

- sastoje se od tri globularna regiona 2 Fab i Fc
- ovi regioni su građeni od parnih upletenih polipeptidnih lanaca tj. njihovih delova
- Fab = VH-VL + CH1 - CL
- Fc = CH1 - CH1, CH2 - CH2, CH3 - CH3 i CH4 - CH4 (Ig E, Ig M)
- Fab ima žljeb između VH i VL u čijem su zidu CDR
- (regioni koji određuju komplementarnost)



# TRODIMENZIONALNA STRUKTURA ANTITELA

27

- na jednom molekulu mesta za vezivanje Ag su **identična**
- u formiranju ovih mesta učestvuju **i laki i teški lanci**
- zglobni region daje molekulu fleksibilnost i omogućava **aglutinaciju** bakterija ili **precipitaciju** proteina

# HETEROGENOST IMUNOGLOBULINA

28

- G, M, A, E i D prema teškim lancima Ig G1 i Ig G2
- razlikuju se imunohemijski i funkcionalno
- izotipovi
- kunići imaju 13 potklasa Ig A

## Alotipovi

- nasledne varijacije imunoglobulina između jedinki u okviru jedne vrste
- Ig jedne jedinice se razlikuju od Ig drugc
- homozigoti imaju iste alotipove a heterozigoti imaju po dva

# HETEROGENOST IMUNOGLOBULINA

29

## Idiotipovi

- razlike u AK na varijabilnim delovima H i L
- te varijacije se zovu **idiotopi** a njihov zbir na jednom molekulu Ig je **idiotip**
- neki idiotopi su na Ag vezujućem meslu a drugi izvan njega na V domenima

# KRVNE GRUPE I Rh



Grupa	Antigen aglutinogen	Antitelo aglutinin	Prima	Daje
<b>A</b>	A	$\beta$	A, O	A, AB
<b>B</b>	B	$\alpha$	B, O	B, AB
<b>AB</b>	AB	nema	sve	svojoj
<b>O</b>	nema	$\alpha, \beta$	O	svima

**AB** je univerzalni **primalac**

**O** je univerzalni **davalac**

Aglutinuju i hemolizuju eritrociti **davaoca**

# Rh faktor - D



Rh faktor – D +

Rh faktor – D –

Do imunizacije dolazi pri **porođaju**

Rh – majke i Rh + plod

**Ig G klasa!**

**Prolaze placentu!**