

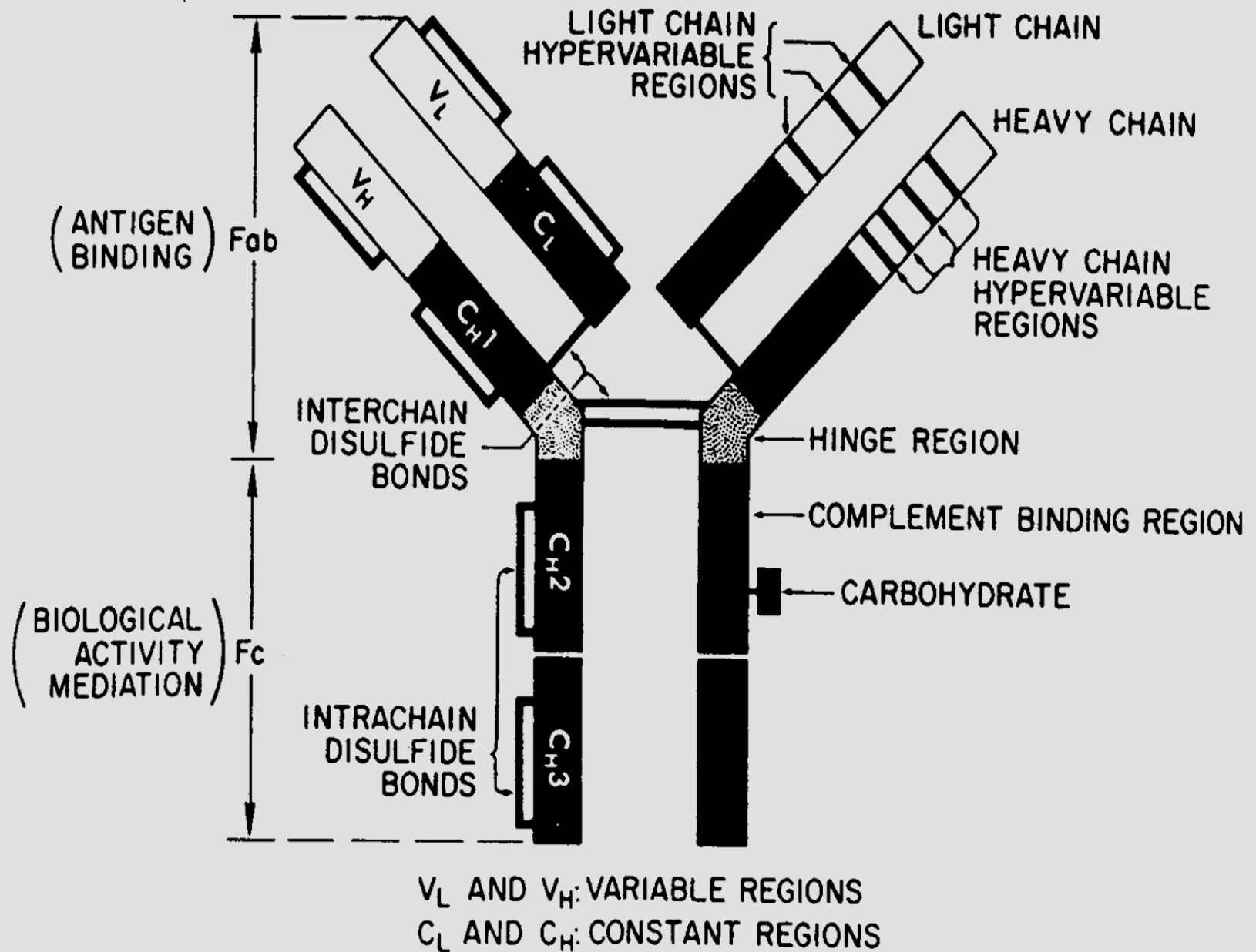
The background of the slide is split diagonally from the top-left corner to the bottom-right corner. The upper-left portion is a solid yellow color, while the lower-right portion is white.

ANTITELA

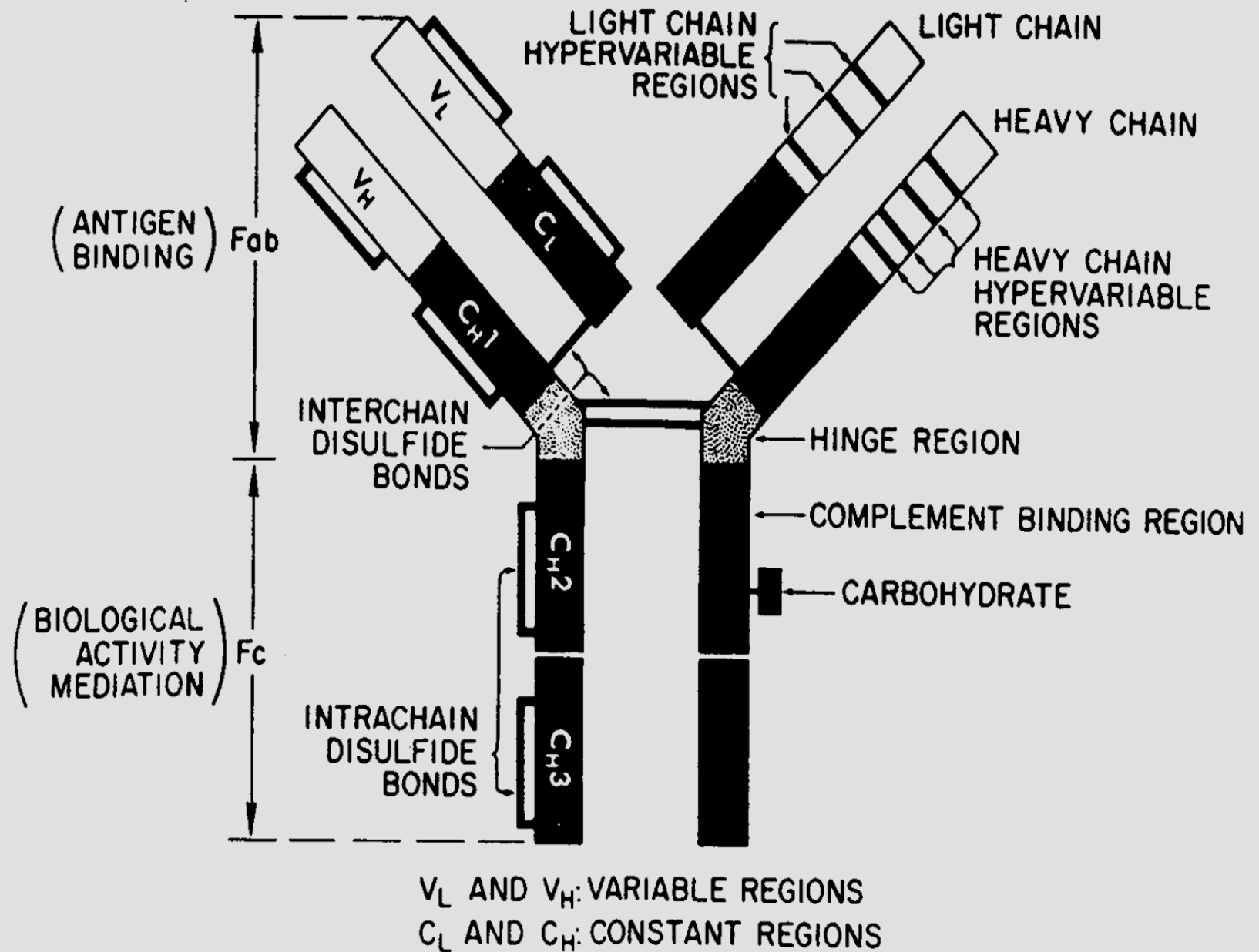
- Antitela su reaktivni proteini krvne plazme koji se sintetišu u organizmu posle unošenja antigena (Ag).
- Stvaranje antitela u organizmu počinje unutar prve nedelje od infekcije ili posle vakcinacije.
- Na osnovu elektroforetske pokretljivosti većina klasa – γ globulini.

- Antitela sprečavaju nastanak infekcije ćelije tako što onemogućavaju vezivanje mikroorganizama za ćeliju domaćina.
- Učestvuju u neutralizaciji toksina mikroorganizama.
- Antitela su jedini mehanizam odbrane koji ne može inaktivisati mikroorganizme koji se razmnožavaju unutar inficirane ćelije.

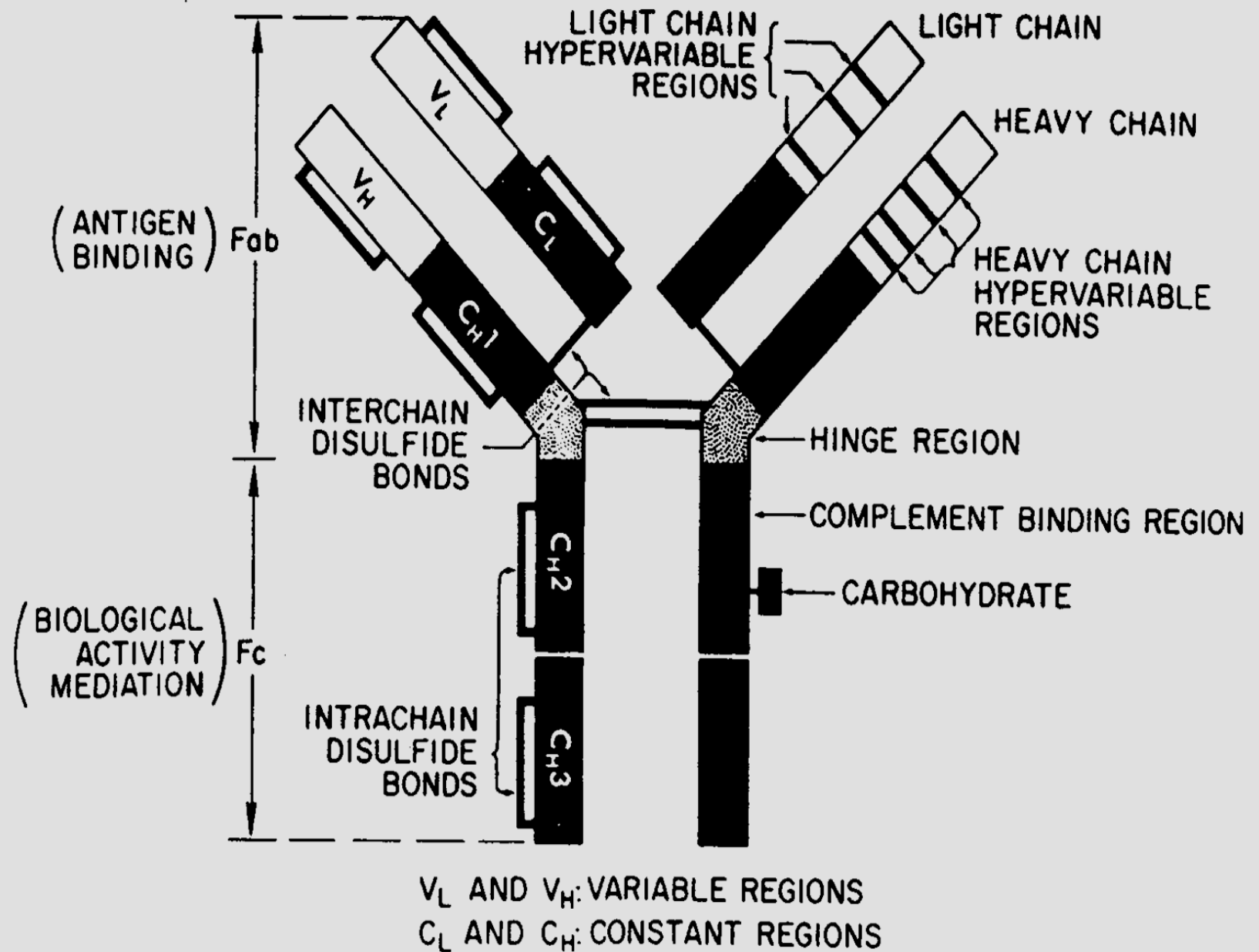
- Funkcija prepoznavanja – njen nosilac je varijabilna regija molekula antitela.
- Efektorska funkcija – ispoljava je konstantna regija molekula Ig. Od nje zavise aktivisanje sistema komplementa, opsonizacija, prolazak Ig kroz placentu i metabiloizam Ig.



- Molekuli Ig su izgrađeni od četiri polipeptidna lanca (2 “teška” – H i 2 “laka” – L).
- Svaki teški lanac je dva puta veći od lakih, γ i α imaju 450 aminokiselina, a μ i ϵ 550.
- Svaki κ lanac ima 211 aminokiselina, a λ 217 aminokiselina.
- Svaki laki lanac imunoglobulina je vezan za jedan teški lanac, a dva teška lanca su međusobno vezana disulfidnim vezama.
- Laki lanac imunoglobulina ima jedan V i C domen, a teški lanac jedan V i tri C domena.



- Polipeptidni lanci molekula Ig mogu se podeliti na dve osnovne regije: varijabilnu i konstantnu.
- Na NH_2 terminalnom delu lakih i teških lanaca postoje razlike u primarnoj strukturi molekula Ig.

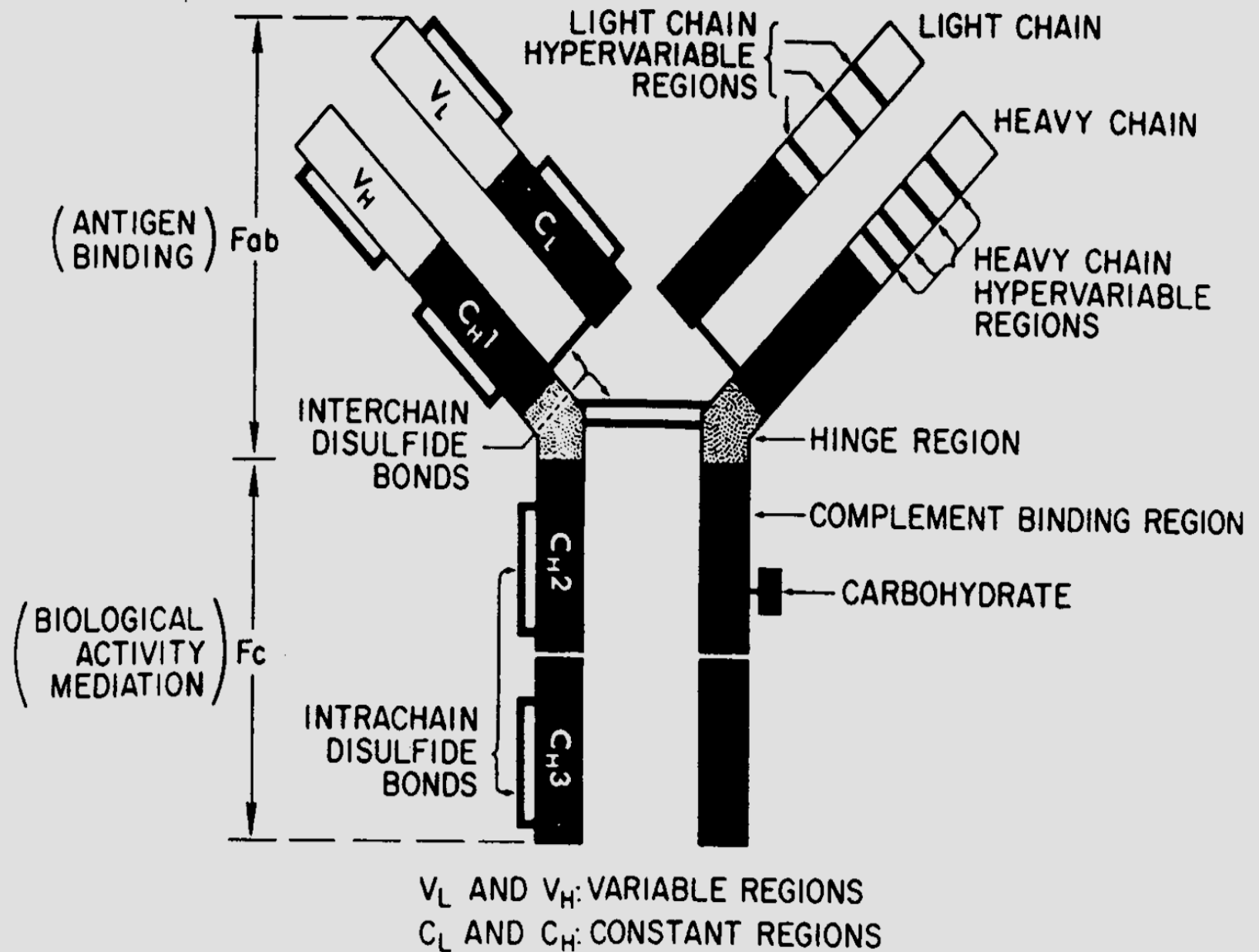


- Varijabilna regija obuhvata po 110 aminokiselina teških i lakih lanaca.
- Ovaj deo je najznačajniji za vezivanje antigena.

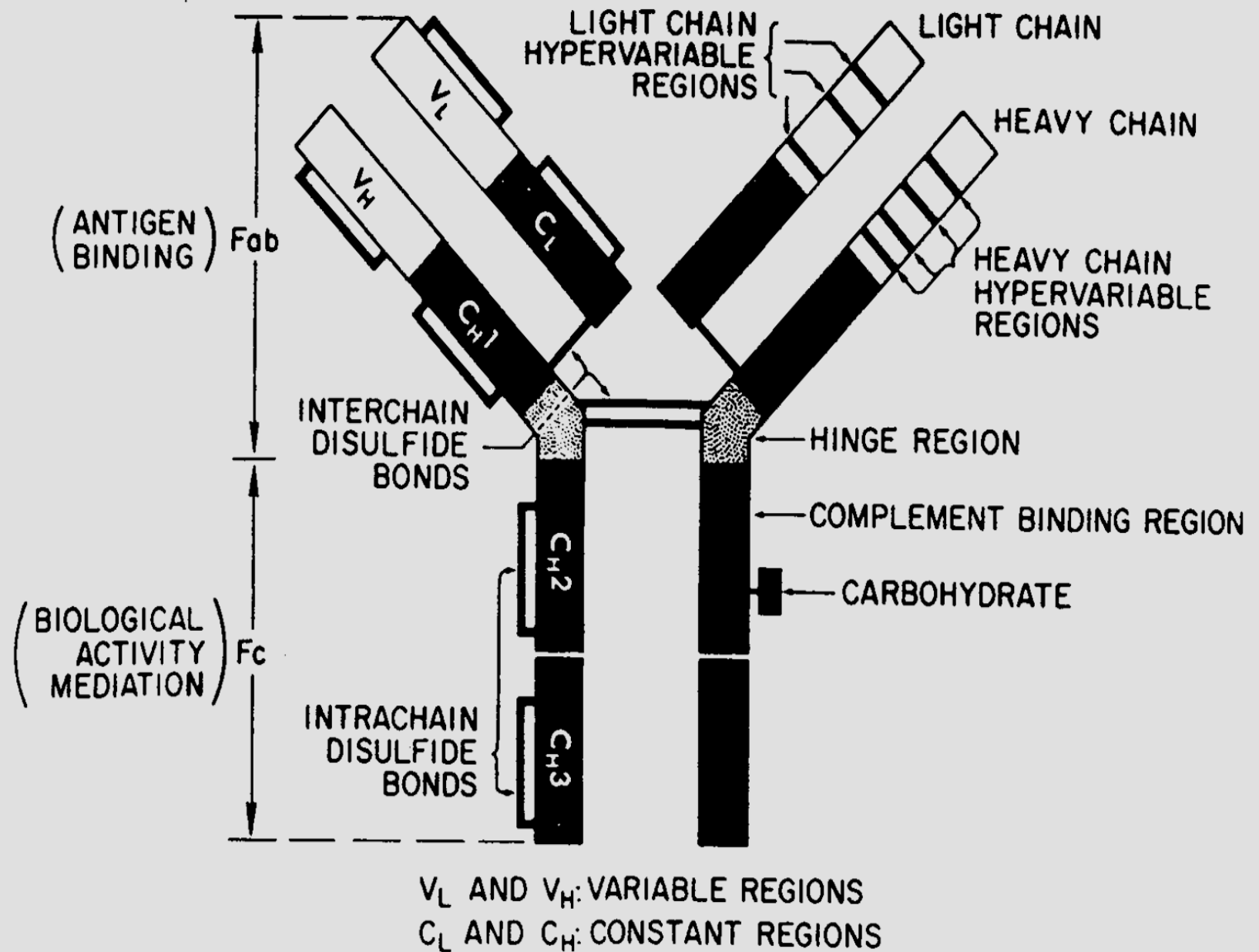
Svaki varijabilni region teškog lanca (V_H) ili lakog lanca (V_L) ima tri hipervarijabilne zone – CDRs.

Molekul IgG je dvovalentan u odnosu na antigen – može da veže dve antigenske grupe, svaki krak molekula IgG po jednu.

U ostalom delu molekula Ig poredak aminokiselina je konstantan.



- Antitela vezuju antigen reverzibilnim nekovalentnim vezama.
- Deo antigena koji prepoznaju antitela naziva se epitop ili antigenska determinanta.



- “H” i “L” lanci poseduju regije homologije tzv. DOMENE, koji su sastavljeni od oko 100 aminokiselina.
- L lanci – domeni V_L i C_L ;
- H lanci – domeni V_H, CH_1, CH_2, CH_3 (α, γ), a kod μ i ϵ imamo i CH_4 domen.
- Poredak aminokiselina je približno isti.
- Veća podudarnost (homologija) između domena koji su ekvivalentni po funkciji (V_H i V_L ; C_H i C_L), nego u dva domena istog lanca (V_L i C_L).

- Zglobna regija – približno na sredini teškog lanca.
- Obuhvata kratak segment od oko 15 aminokiselina sa –s-s-vezama (cistein). To ukazuje prisustvo - s-s- veza između H lanaca.
- Ova regija uslovljava fleksibilnost molekula Ig.

■ Postoje tri nivoa heterogenosti Ig:

1. IZOTIP – definiše klase i potklase, a zavisi od “H” i “L” lanaca. Ideničan je kod svih jedinki iste vrste.
2. ALOTIP – odnosi se na razlike u primarnoj strukturi Ig, iste klase i potklase, raznih jedinki iste vrste.
3. IDIOTIPKE DETERMINANTE – za razliku od prethodnih, direktno zavise od funkcije antitela odn. Ig. Izražene su u antigenskim razlikama (razlikama u konfiguraciji) onih delova Ig molekula za koje se vezuje Ag.

- Na osnovu izotipskih karakteristika razlikujemo (kod čoveka) 5 klasa Ig: *IgG*, *IgM*, *IgA*, *IgE* i *IgD*;
- Označeni su prema izotipovima teških polipeptidnih lanaca, koji su γ za IgG, α za IgA, μ za IgM, ϵ za IgE i δ za IgD.
- Razlike između teških (H) lanaca Ig ogledaju se u različitom redosledu aminokiselina, a samim tim i u fizičko-hemijskim i imunološkim (odn. antigenskim) osobinama.

- Svaki molekul Ig poseduje samo jedan tip lakog lanca (κ ili λ).
- Postoje dva tipa lakih (L) lanaca: κ (kapa) i λ (lambda).

- Najveći deo Ig kruži u krvi i čini oko 20% krvne plazme, dok se jedan deo nalazi na ćelijskim površinama odn. u ćelijskim membranama – receptori za Ag.
- U organizmu ih ima oko 10^{22} .

- Antitela vrše svoju funkciju zahvaljujući aktivnim mestima koja stvaraju hipervarijabilne zone H i L lanaca (V_H i V_L domeni) – po tri zone u V_H i V_L .
- Od konfiguracije hipervarijabilnih zona zavisi specifičnost At (varijabilne regije Ig, odn. Fab fragmenti).

- Između konfiguracije aktivnih mesta At i determinantnih grupa mora postojati *podudarnost* (odnos “ključa” i “brave”).

- *Imunoglobulini klase G*
- **IgG** čine većinu serumskih imunoglobulina.
- Sastoji se iz dva teška i dva laka lanca vezana međusobno disulfidnim vezama kojih obično ima četiri.
- Cela struktura ima oblik slova T, a kad se veže za antigen liči na slovo Y.

OSTALE FUNKCIJE IgG

1. Aktivacija komplementa
- Efektorski, nespecifičan, razarački proces (razara At-Ag);

2. Stimulacija fagocitoze

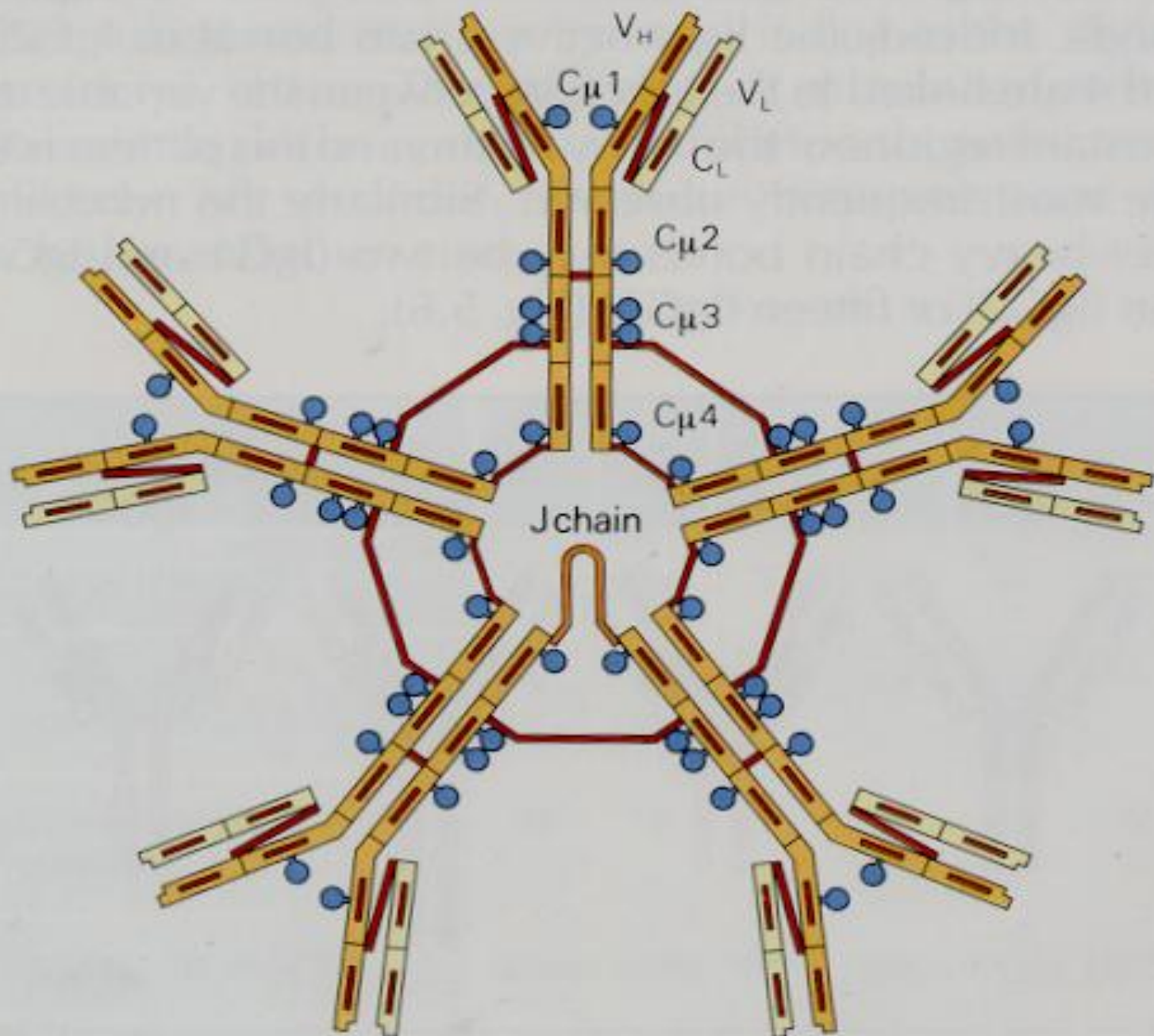
- U sličnoj situaciji (odn. stvaranjem kompleksa Ag-At), vezama u CH₃ domenu ostvaruje se priljubljivanje imunih kompleksa (adherencija, opsonizacija) za makrofage i neutrofilne granulocyte.

- Imunoglobulini G klase – komponente komplementa se vezuju za CH₂ domen – aktivacija komplementa posle stvaranja kompleksa antigen - antitelo;
- Posledica ovoga je opsonizacija;

3. Omogućavanje prolaska IgG kroz placentu i crevni zid pod uticajem pojedinih mesta u Fc regiji. Konstantni region u blizini CH2 domena - omogućava prolazak kroz placentu i crevni zid;
4. Homocitotropnost (skupljanje trombocita od strane imunih kompleksa).

IMUNOGLOBULINI KLASA M – IgM

- su polimeri odn. pentameri.



- Pentameri IgM sastoje se od 5 monomera , međusobno povezanih – s-s- vezama u zvezdastu strukturu , a stabilizuje ih “J” lanac (vezni lanac).
- Svaki monomer IgM pentamera građen je od 2H lanca i 2 L lanca, međusobno vezana –s-s- vezama.
- Konstantna regija ovih monomera sadrži još jednu regiju homologije više od IgG – CH₄.

- “J” lanac je polipeptidni lanac koga sintetišu sekretorne plazma ćelije i ima osobinu da olakša polimerizaciju odn. stvaranje pentamernog oblika.

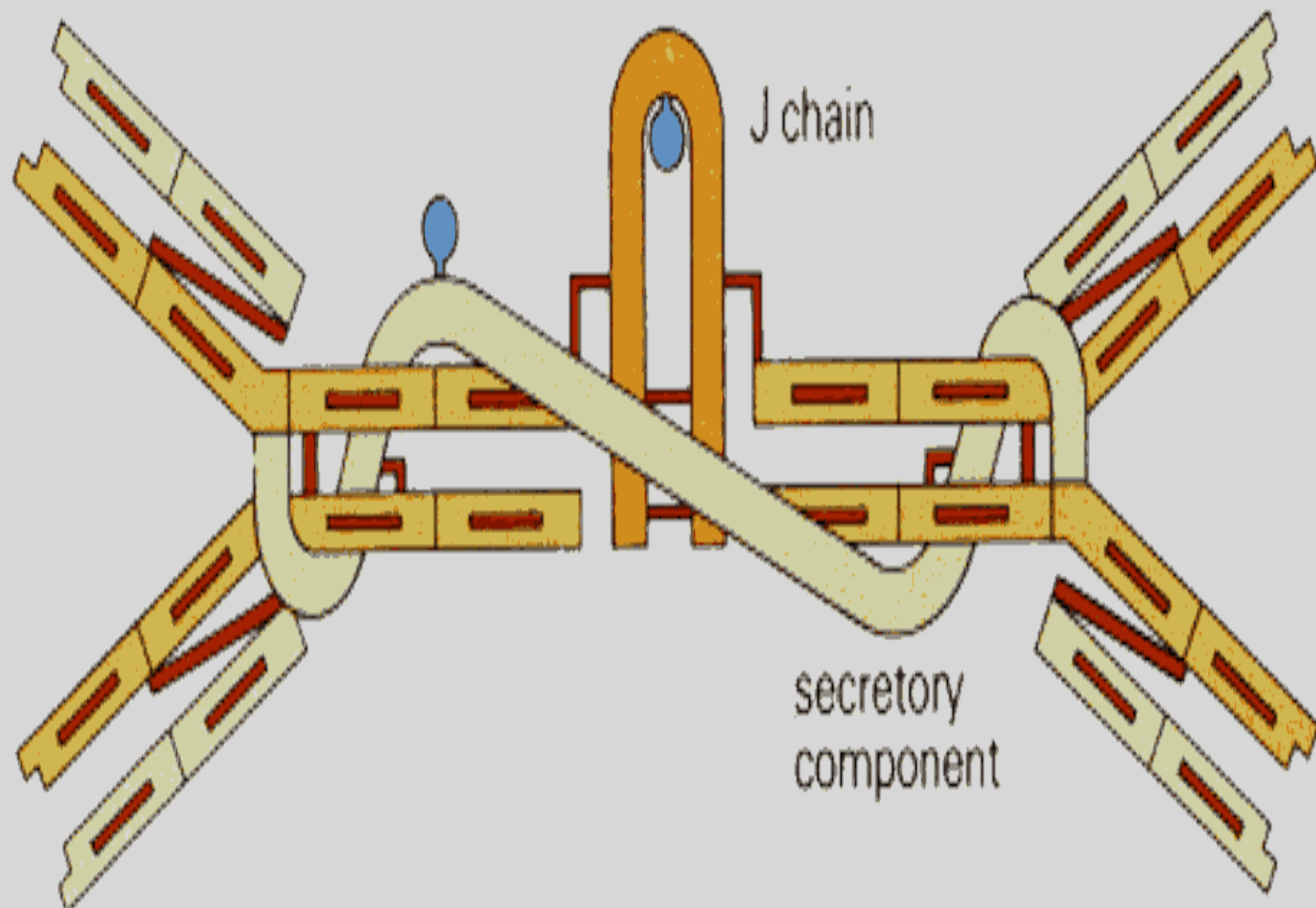
1. Pentamer IgM (zbog svoje strukture) ima 10 reaktivnih grupa za vezivanje sa Ag (veliki afinitet ka Ag – izražena osobina AGLUTINACIJE).
2. IgM su po zastupljenosti u krvnom serumu na 2. mestu (odmah posle IgG).
3. Oni predstavljaju visoko efikasna At primarnog imunološkog odgovora.

3. IgM su jedina klasa Ig koja se pojavljuje u imunološkoj reakciji na Ag nezavisne od timusa (bakterijske polisaharide).
4. Naročito izražena sposobnost aktivacije komplementa, opsonizacije i neutralizacije virusa.
5. Zbog visoke m.t., aktivnost im je ograničena na cirkulaciju (malo ih je u tkivnim tečnostima i sekretima).
6. Ne prolaze kroz placentu.

■ *IMUNOGLOBULINI KLASA A*

- To su monomeri (7s), dimeri (9s) i trimeri (11s) ili polimeri (17s).
- Monomeri IgA se nalaze u serumu i nemaju aktivnost aglutinina, ali se vezuju za Ag.

- Dimerni oblik IgA koji se nalazi u sekretima (kolostrumu, sluzi, digestivnom, respiratornom i urogenitalnom traktu, slinama, suzama).
- Sadrži dva monomera vezana J lancem i sekretornom komponentom sintetisanom od epitelnih ćelija sluzokože.
- S-komponenta štiti molekul IgA od proteolitičkih enzima.
- Pored toga S-komponenta potpuno blokira mesta na Fc fragmenta koja su odgovorna za aktivaciju komplementa.



J chain

secretory
component

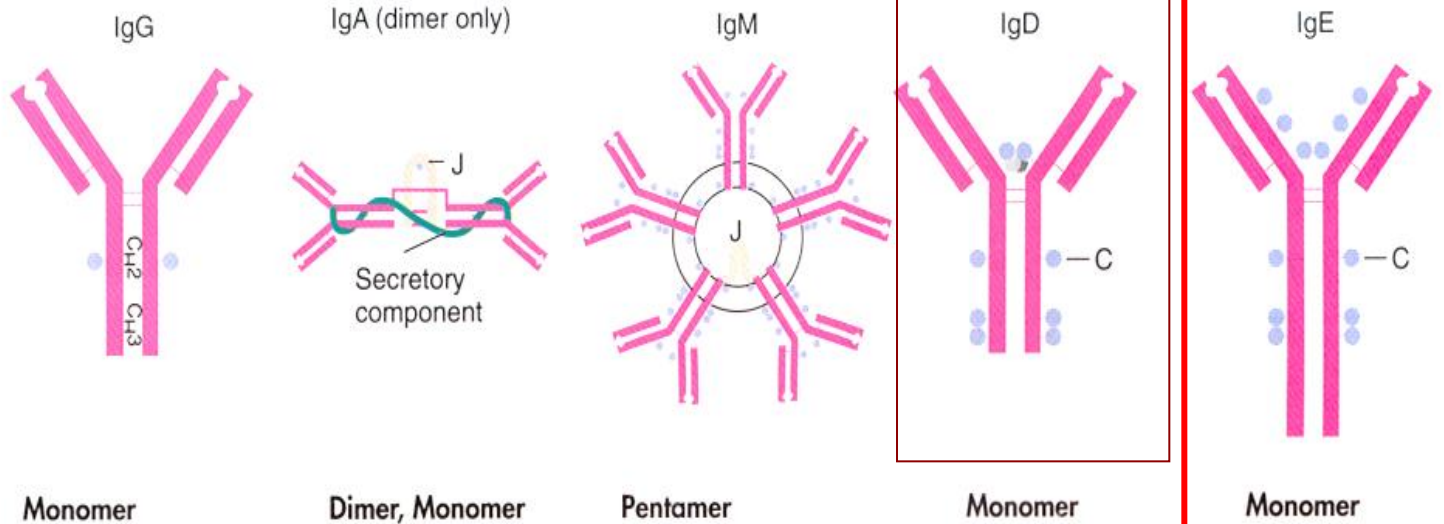
1. IgA ne aktivira komplement klasičnim načinom (od C1), niti imaju opsoninsku aktivnost.
2. Dimer IgA – aglutinuje Ag i neutrališe virus.
3. Zaštita sluzokoža (S – komponenta imuno-sekretorni prelaz).
4. IgA – blokiraju Ag i sprečavaju da se infektivni agensi pričvršćuju za sluzokožu. (lokalni specifični imunitet)

- Pod dejstvom Ag stimulusa na sluzokože ostvaruje se isti proces međucelijske saradnje kao i kod humoralne imunološke reakcije.

IMUNOGLOBULINI KLASA E – IgE

- Sastoje se od dva H lanca (ϵ) i dva L lanca i termolabilni su.
- H lanci su nešto duži – za jedan domen više u blizini zglobne regije (CH_4).
- Fc fragment ima veliki afinitet za R_c na površini mastocita i bazofilnih granulocita i zajedno sa odgovarajućim Ag, učestvuju u razvoju anafilaktičkih reakcija.

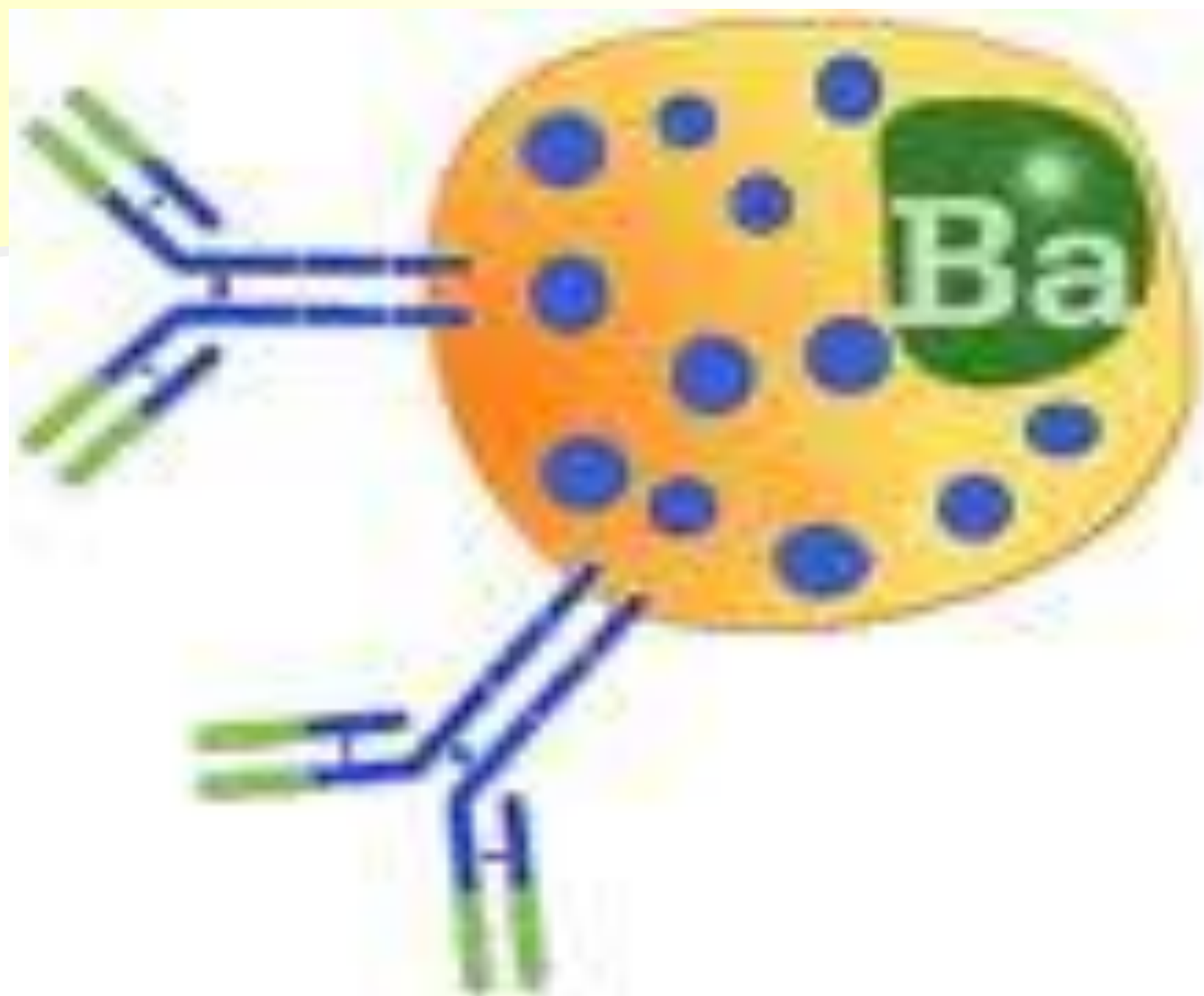
CHARACTERISTICS OF THE IMMUNOGLOBULIN (Ig) CLASSES



	Monomer	Dimer, Monomer	Pentamer	Monomer	Monomer
Number of antigen binding sites	2	4 2	10	2	2
Molecular weight	150,000	170,000–385,000	900,000	180,000	200,000
Percent of total antibody in serum	80%	13%	6%	1%	0.002%
Average life in serum (days)	23	6	5	3	2.5
Crosses placenta?	Yes	No	No	No	No
Fixes complement?	Yes	No	Yes	No	No
Fc binds to	Phagocytes	Phagocytes	B lymphocytes	B lymphocytes	Mass cells and basophils
Biological function	Long-term immunity; memory antibodies	Secretory antibody; on mucous membranes	Produced at first response to antigen; can serve as B-cell receptor	Receptor on B cells	Antibody of allergy; worm infections

= carbohydrate.

= J chain.

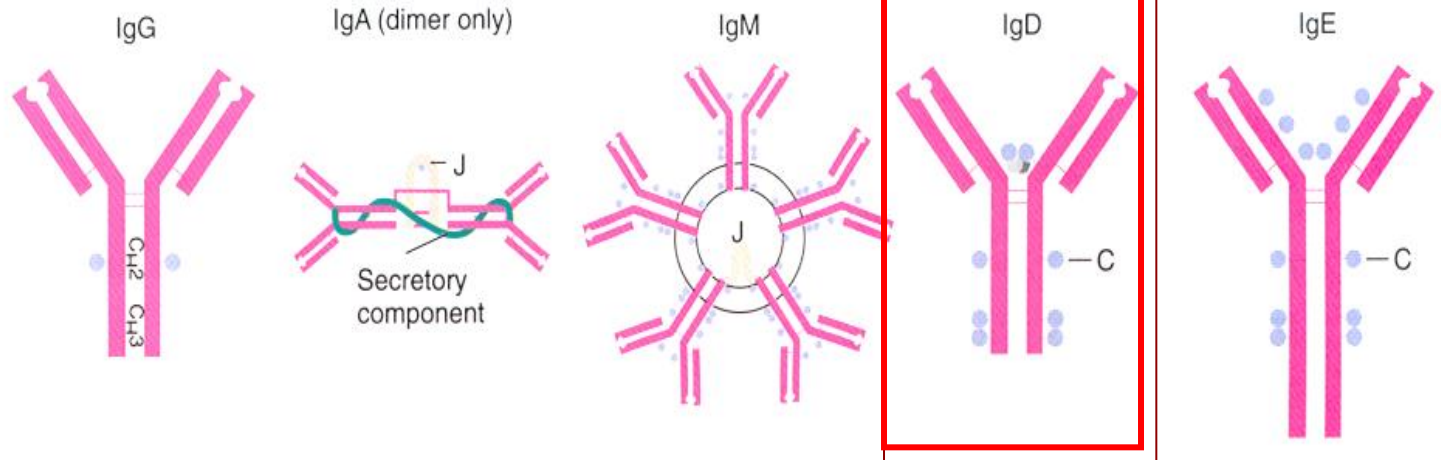


- Postoje kod čoveka, goveda, svinja i pasa.

IMUNOGLOBULINI KLASA D – IgD

- Sastoje se od 2 H lanca (δ) vezanim samo jednom –s-s- vezom i dva laka L lanca.
- Kod primata, glodara, preživara, svinja, a ponekad i kod pasa
- Ova klasa imunoglobulina je prisutna kao receptor na membrani B limfocita.

CHARACTERISTICS OF THE IMMUNOGLOBULIN (Ig) CLASSES



	Monomer	Dimer, Monomer	Pentamer	Monomer	Monomer
Number of antigen binding sites	2	4 2	10	2	2
Molecular weight	150,000	170,000–385,000	900,000	180,000	200,000
Percent of total antibody in serum	80%	13%	6%	1%	0.002%
Average life in serum (days)	23	6	5	3	2.5
Crosses placenta?	Yes	No	No	No	No
Fixes complement?	Yes	No	Yes	No	No
Fc binds to	Phagocytes	Phagocytes	B lymphocytes	B lymphocytes	Mass cells and basophils
Biological function	Long-term immunity; memory antibodies	Secretory antibody; on mucous membranes	Produced at first response to antigen; can serve as B-cell receptor	Receptor on B cells	Antibody of allergy; worm infections

= carbohydrate.

= J chain.

- To su monomeri.
- Smatra se da imaju ulogu u modulaciji imunološkog odgovora.

■ MONOKLONSKA ANTITELA

- Većina imunogena su krupni molekuli koji imaju više antigenskih determinanti.
- Imunizovanjem svaka determinanta stimuliše stvaranje antitela koja su joj najpodudarnija.
- Zbog toga imuni serumi dobijeni na ovakav način imaju više antitela sa različitim aktivnim mestima za sve determinantne grupe u datom imunogenu.
- Pošto svaku vrstu antitela stvara jedna loza plazmocita, konvencionalni serumi su poliklonski i odlikuju se velikom heterogenošću imunoglobulinskih molekula.

- Monoklonska antitela su otkrivena kod spontanih mijeloma, neoplazmi praćenih proliferacijom jednog tipa plazmocita.
- Sačinjeni su od jedne klase teškog i lakog lanca pa imaju istu **determinantu alotipa i idiotipa kao i funkciju antitela.**