

Lotura estrukturala

Antigenoaren ezagutzarekin erlazionatutako ezaugarriak:

1. Oso espezikoak

- ☐ Estructura kimikoaren aldaketa txikiak detektatzen dituzte
- ☐ Espezifizitatea beharrezkoa da molekula propioekin erreakzionatu ez dezaten (Mimetismo molekularra)
- ☐ Dena den, Ab-ak, determinante antigeniko berdinarekiko edo estrukturalki erlazionatutako Ag desberdin batera lotu daitezke: Epitopo berdina dutelako bi molekulak

Adb: proteina baten aa bat aldatzen bada

Oso antzekoak diren bi proteina (bat propio eta bestea arrotza--> autoinmunitatea)

2. Dibertsitatea

- ☐ Agian 10^9 arte, eta bakoitzak espezifizitate desberdin batekin
- ☐ Espezifizitate desberdineko Ab guztien taldea: Ab errepertorioa
- ☐ Errepertorioa sortzen duten mekanismoak soilik linfuzitoetan gertatzen dira. Kate astunen eta arinen V aldea kodifikatzen duten DNA sekuentzien **zorizko errekonbinazioen bidez** lortzen da

3. Afinitatea

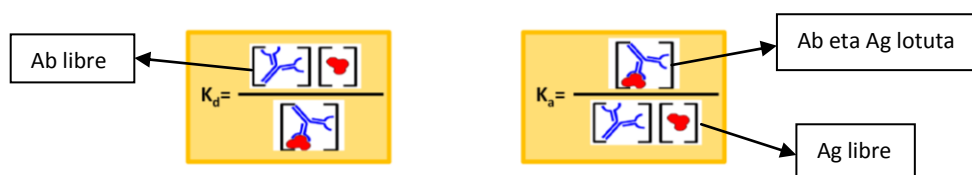
- ☐ Ab eta Ag-ren arteko loturaren indarra
- ☐ Antigenoek afinitate handiagoko Ab-ak ekoizten dituzten B zelulak estimulatzen dituzte preferentziaz

Antigeno eta antigorputzaren arteko loturaren ezaugarri estrukturalak eta kimikoak

1. Ab eta Ag-ren arteko loturak itzulgarriak eta ez-kobalenteak dira.

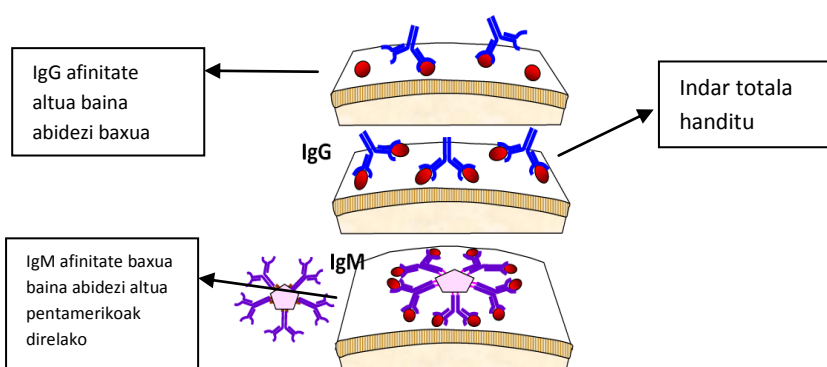
2. Afinitatea:

- Disoziozio-konstantea (K_d): Ab molekuletatik, erdietan lotura-guneak betetzeko beharrezkoa den Ag kontzentrazioa



3. Abidezia: Ab eta Ag-en arteko lotura guztien indar totala (antigeno multibalente).

Adb: Afinitate gutxiko IgM batek lotura oso indartsua lor dezake antigeno multibalentea bada



Interakzioaren

Balentzia Abidezia

Monobalentea



Bibalentea

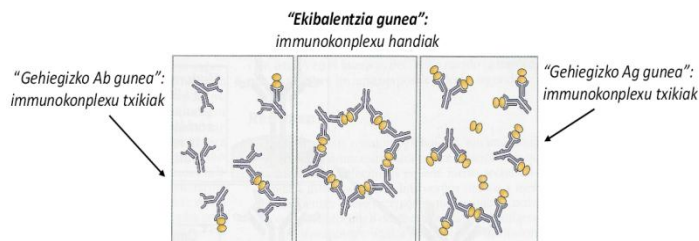


Polibalentea



4. Immunokonplexuak

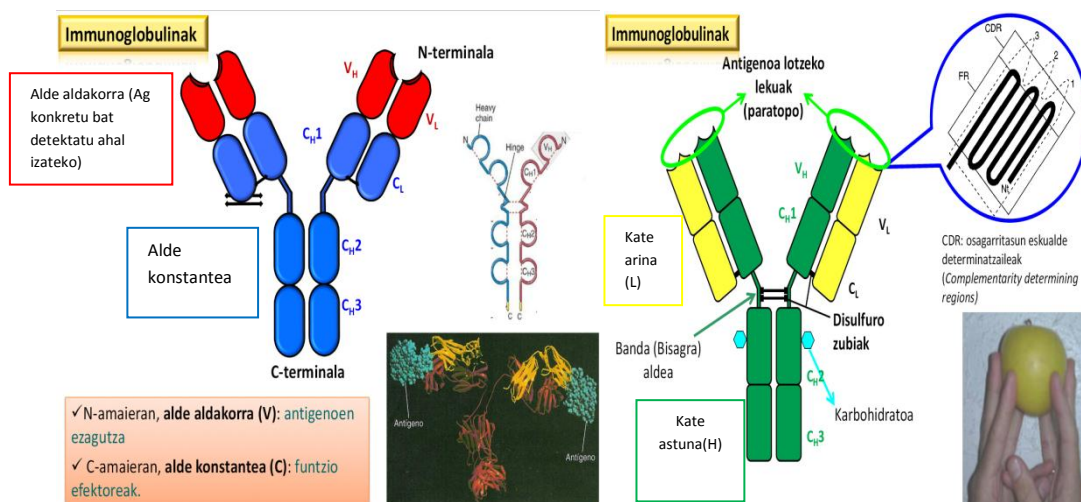
- Ab eta Ag-en arteko interakzio polibalenteak.
- Kontzentrazio egokian, “Ekibalentzia gunea”, sare handia eratzen dute, lotura ez kobalenteekin.



- Arriskutsuak dira guretzat
Artikulazioetan pilatzen badira, bertan hantura agertzen da (batzuetan kronikoa) eta artritis bezalako gaixotasunak agertzen dira.
Giblean pilatzen badira, glomeruluak agertu.
Odolean pilatzen badira, baskularitisa agertu.

Hanturazkoa erantzunari hasiera eman ahal diote, erantzun honek immunokonplexuek eragindakoa gaixotasunak eragiten ditu

Immunoglobulinak



Alde aldakorra- Antigeno loturarekin zerikusia

❑ Osagarritasuna zehazteko eskualdeak (CDR: *complementary determining regions*):

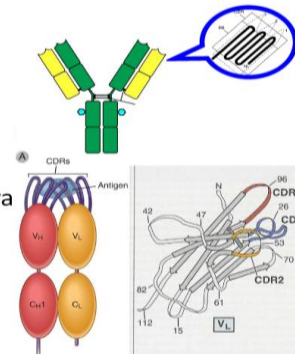
✓ Alde hiperaldakorra dauden 3 segmentu: } kate astunetan eta arinetan

✓ CDR1, CDR2, CDR3

✓ Ag-ren 10-15 aa-ekin elkartzen dira

✓ Lotura-gunea 3.mailako egitura datza

✓ Tolesteko erak idiotipo bakoitzean lotura-gune espezifiko bat sortuko du



Banda (Bisagra) eskualdea eta malgutasuna

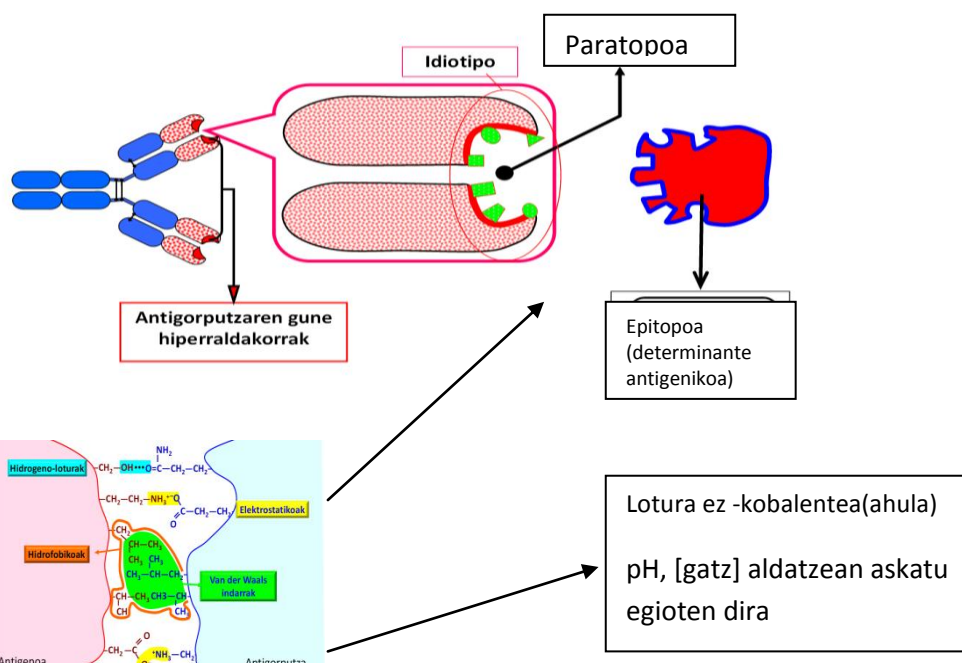
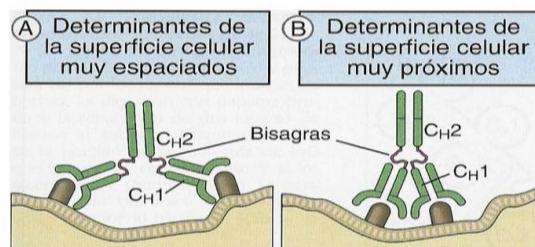
❑ Antigorputzak malguak dira: antigeno multibalentetara lotzeko

❑ Malgutasun hau **bisagrak** (banda eskualdeak) ematen du: isotipo batzuetan C_H1 eta C_H2 artean kokatuta dago.

❑ Ig askok lotura-guneak orientatu ditzakete bi Ag lotu ahal izateko.

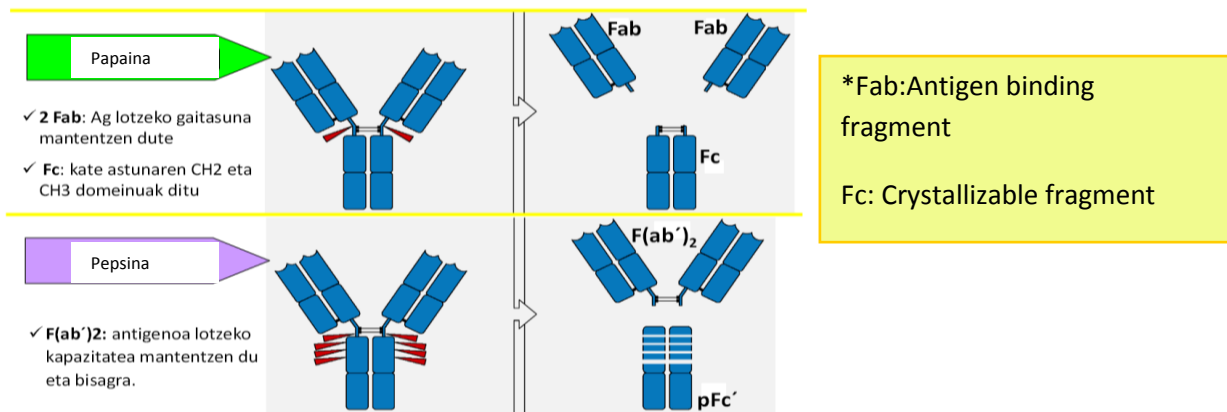
IgE eta IgM isotipoek ez daukate

baina bai beste C domeinu bat eta malgutasuna ez dute galtzen

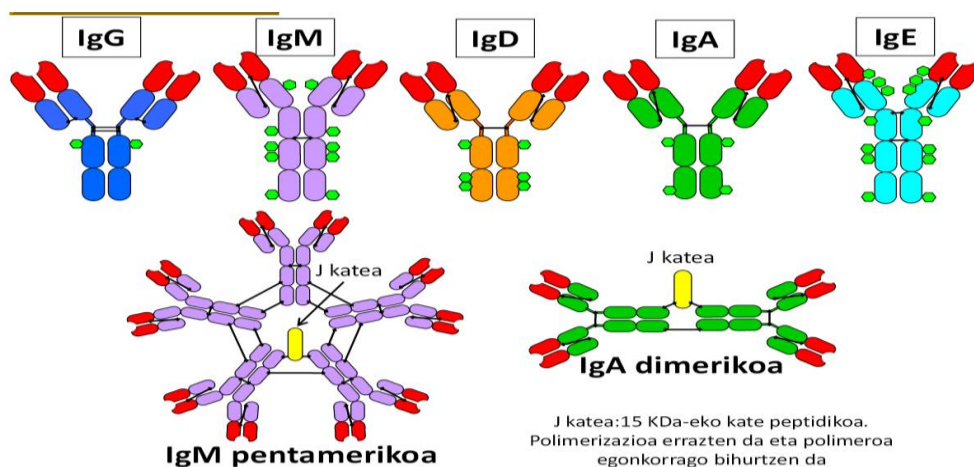
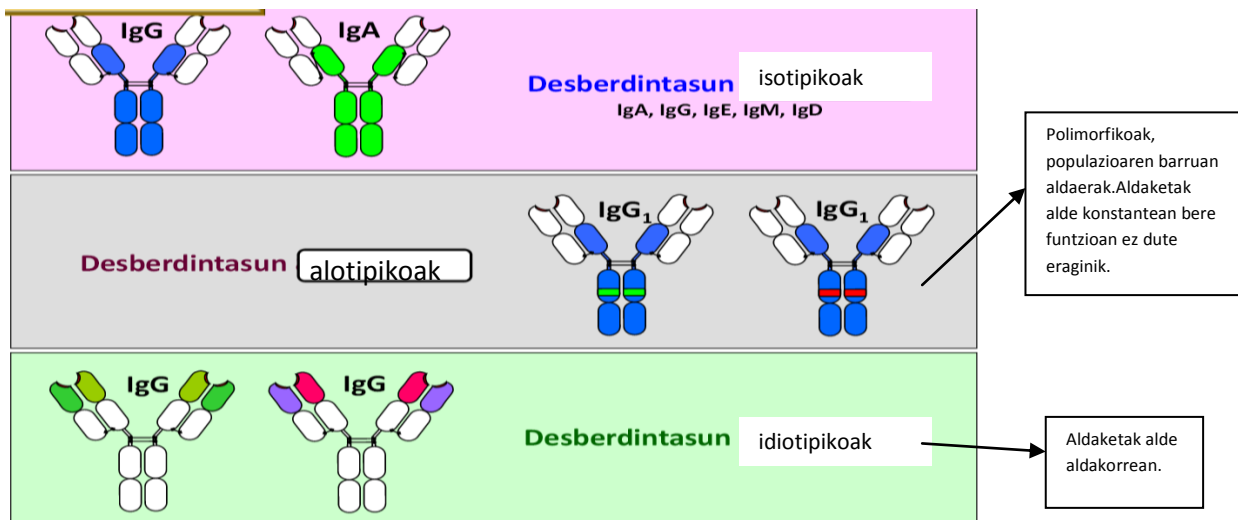


Proteasak

Bi teknika banatzeko:



Inmunoglobulina motak



Desberdintasunak:

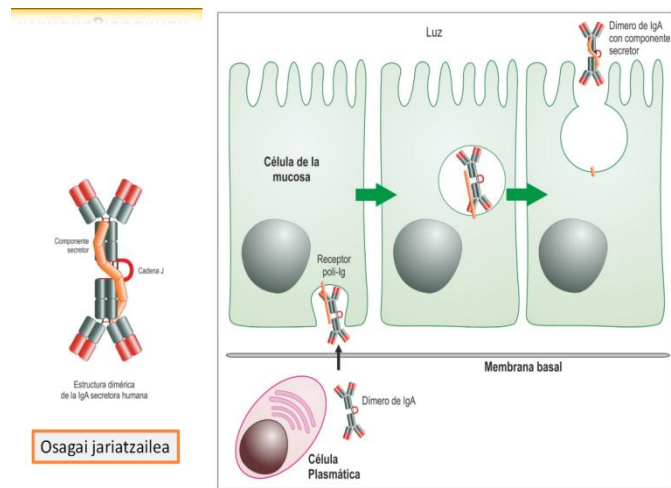
Bisagran (IgM-k eta IgE-k ez dute).

Karbohidrato kopuru desberdina.

IgMa pentamerikoa da jariatzen denean.

IgA dimerikoa da jariatzen denean mukosetara.

IgA dimerikoa



Zelula plasmatikoek jariatu IgA dimerikoa. Hau mukosetako epitelioa zeharkatzen du hor dauden hartzaile batzuei esker. IgA jariatzen denean hartzaile zati bat lotuta gertatzen da (osagai jariatzailea).

Alde konstantea –Zerikusia funtzio efektoreekin

- ☐ Isotipo berdineko antigorputzen: C aldearen aa sekuentzia berdina
- ☐ Isotipo bakoitzak eta hauen subklaseek,

funtzio efektore desberdinak egiten ditu.

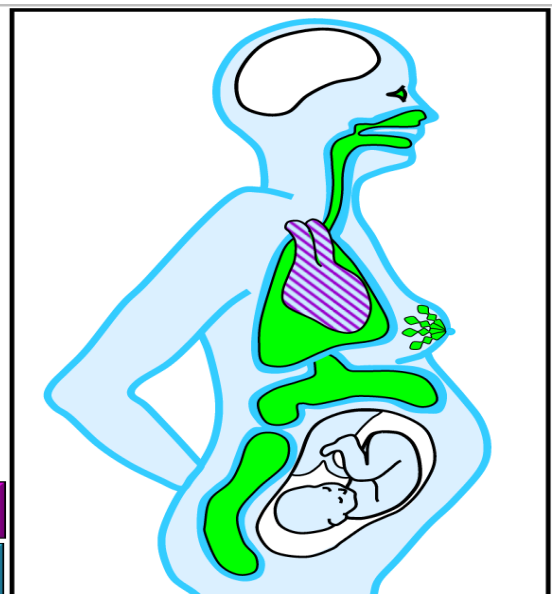
Kate astunaren C genea	Kate arinaren C genea	Immunoglobulinaren isotipoa
μ	κ edo λ	Ig M
δ	κ edo λ	Ig D
$\gamma 1$	κ edo λ	Ig G1
$\gamma 2$	κ edo λ	Ig G2
$\gamma 3$	κ edo λ	Ig G3
$\gamma 4$	κ edo λ	Ig G4
$\alpha 1$	κ edo λ	Ig A1
$\alpha 2$	κ edo λ	Ig A2
ϵ	κ edo λ	Ig E

Bi kate κ edo bi λ edukiko dute baina inoiz kate bat bakoitzeko.

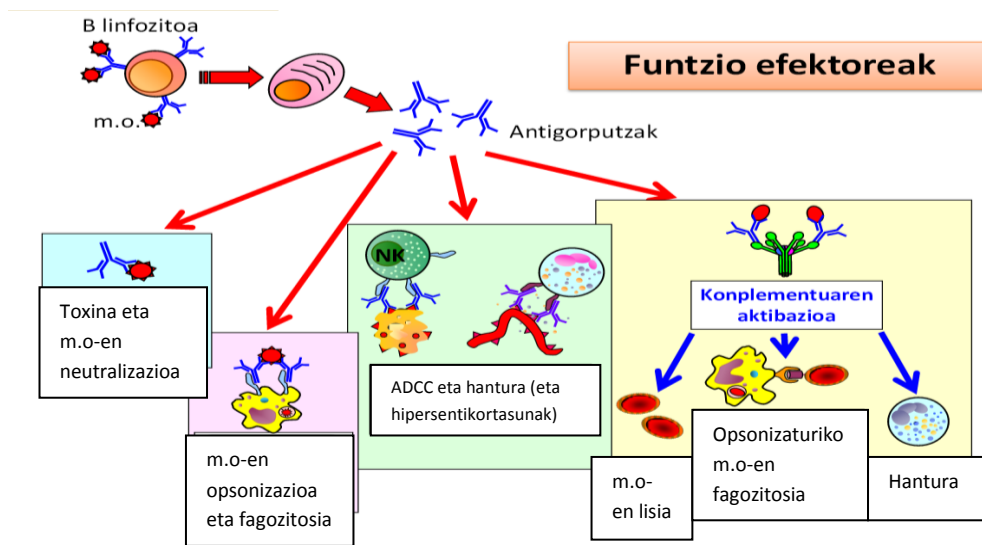
Immunoglobulinak

- ☐ IgG eta IgM: ☐ odolean ☐ daude batez ere
- ☐ Fetuak amareng IgG ☐ jasotzen du plazentatik
- ☐ IgG ☐ (eta IgA monomerikoa) gorputzeko fluido **estrazelularrean** isotipo gehiengodunak dira
- ☐ IgA ☐ epitelioen **jariakinetan**, ama-esnea barne, garrantzitsuenak dira
- ☐ IgE ☐ batez ere mastozitoei lotuta dago, **epitelioen azpian** (batez ere arnasbideetan, traktu gastrointestinallean eta azalean)
- Garunean ☐ normalean ez dauka immunoglobulinarik

IgG	IgM
IgA dimerikoa	IgE



Funtzio efektoreak

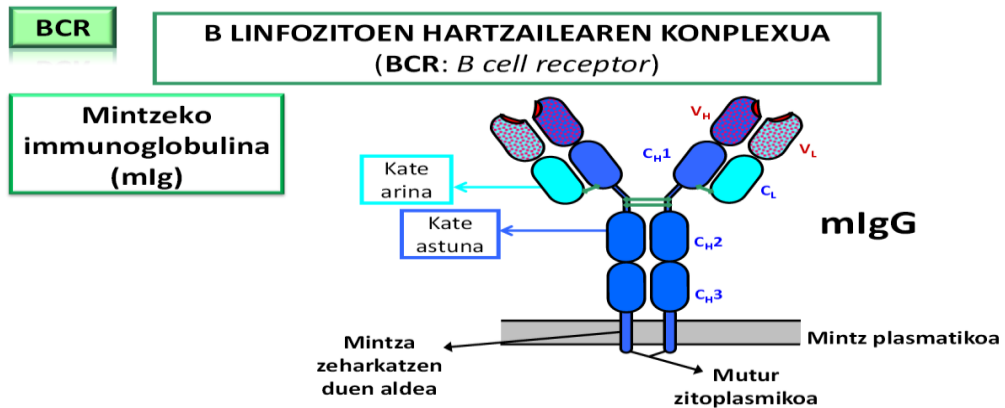


***opsonizazioa:** Prozesu bat da zeinetan patogenoa markatzen den fagozito baten bidez desagerrarazteko.

Anticuerpo	Subtipo	Estructura	Función principal	Actividad Biológica				
				C	N	FcR de Fagocitos	FcR de NK	FcR de Mastocitos
IgA	IgA1	Monómero	Inmunidad de Mucosas	+	+++	+		
	IgA2	Dímero						
IgD		Monómero	Desconocida					
IgE		Monómero	Respuesta a parásitos					+++
IgG	IgG1	Monómero	Respuesta secundaria a patógenos. Inmunidad neonatal	+++	+++	+++	+++	+
	IgG2							
	IgG3							
	IgG4							
IgM		Pentámero	Respuesta primaria a patógenos	+++	++			

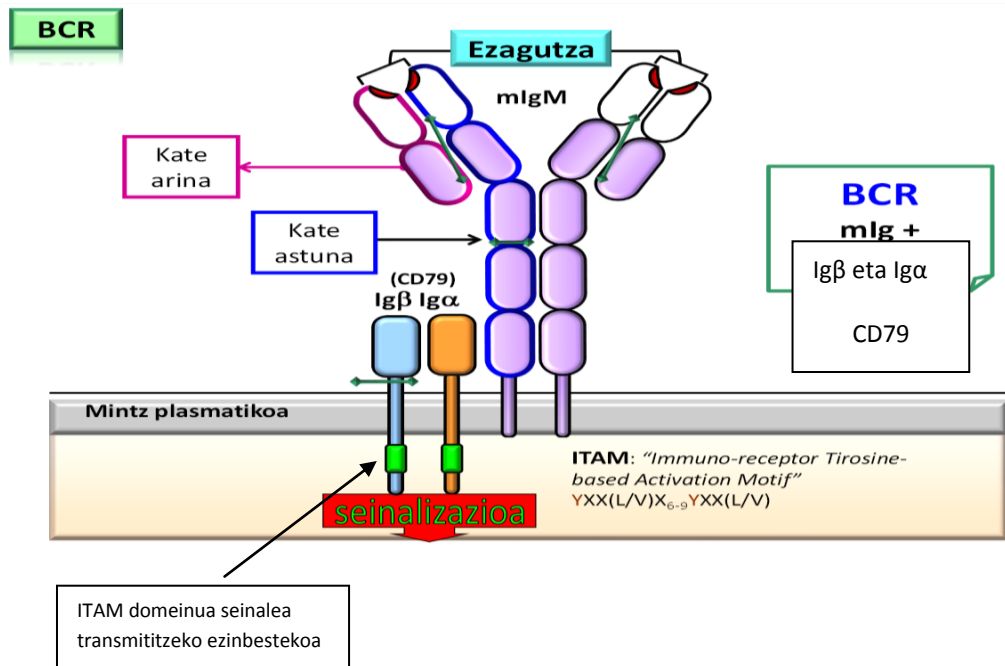
Isotipoa	IgA	IgD	IgE	IgG	IgM
Subtipoa	A1,2	Ez	Ez	G1,2,3,4	Ez
H katea	α 1,2	δ	ϵ	γ 1,2,3,4	μ
C _H domeinuak	3	3	4	3	4
[serikoa] mg/ml	3,5	Oso gutxi	0,05	13,5	1,5
Bizitza serumean (egunak)	6	3	2	23	5
Jariatutako forma	Monomeroa, dímeroa, trímeroa	Ez dauka	Monomeroa	Monomeroa	Pentameroa

BCR

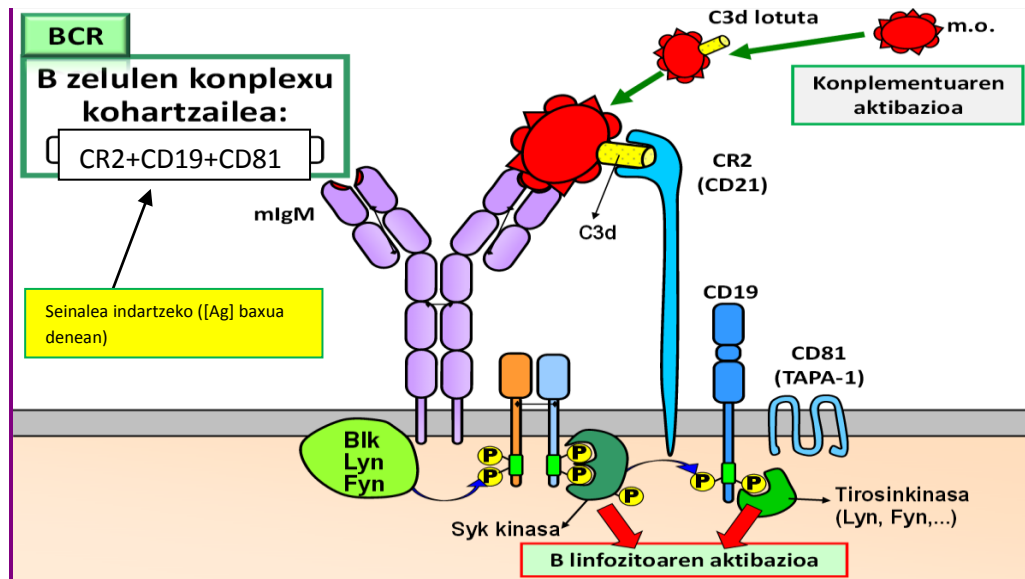


C-amaierako:

- ☐ **Jariatutakoak:** C_H sekuentzia aa hidrofilo eta kargatuekin
- ☐ **Mintzekoak:** C_H sekuentziak kate hidrofoboak dauzketen 26 aa-ekin + aa basikoez jarraiturik: **Mintza zeharkatzeko**



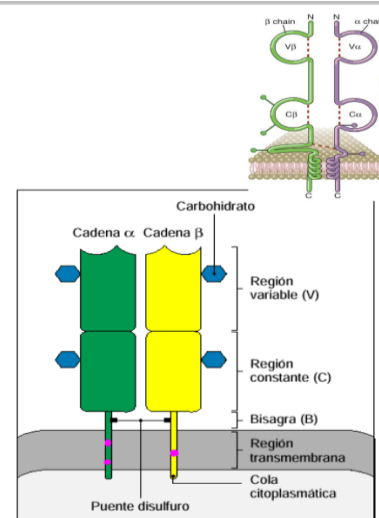
- ☐ B zelula-klon bakoitzeko espezifikoa 3 zelula batetan BCR asko, denak berdinak (espezifitate bakarra)
 - ☐ **Egitura:** mIg aldakorra + Igα (CD79α) isotipo-espezifikoa (aldazina) + Igβ (CD79β) aldazina
 - ☐ BCR konplexuaren funtzioak:
 - ☐ B linfotzen aktibazioa
 - ✓ Antigenoa espezifikoki ezagutu
 - ✓ Zitoplasmarantz seinaleak bidali
- Guztietan berdina



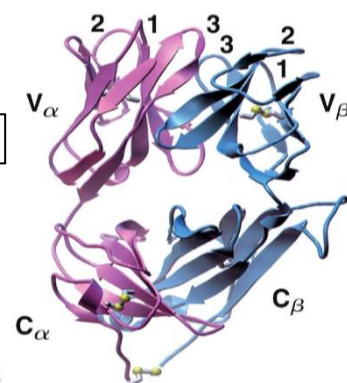
TCR

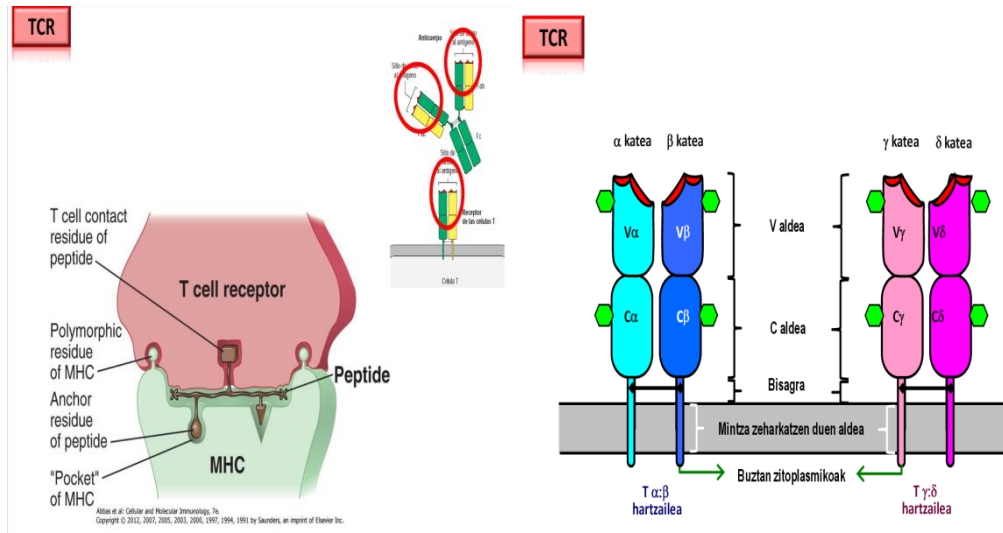
TCR

- ☐ Heterodimeroa Mintza zeharkatzen duten bi glukoproteina: **α eta β kateak**
- ☐ **Kanpo aldean** bi domeinu: aldakorra (**V**) eta konstantea (**C**)
- ☐ Domeinu bakoitzera lotuta **karbohidratozko albo kateak**
- ☐ Kate biak konektatzen dituen **disulfuro zubia**
- ☐ α eta β kateek **mintza zeharkatzen duen eskualdea daukate**
- ☐ Buztan zitoplasmatikoa 5-12 aa. Oso laburrak seinaleen transdukzioa bideratzeko



- ☐ Osagarritasuna zehazteko eskualdeak (CDR) edo eskualde hiperaldakorrak: α eta β kateen V aldeetan aldakortasuna daukaten sekuentzia motzak dira
- ☐ 3 CDR kate bakoitzean (α eta β) **peptido-MHC konplexua espezifiki ezagutzeko**
- ☐ **Aldakortasun gehiena** CDR3an Batzuetan, MHCaren ezagutza CDR1 eta CDR2ren bidez ematen da, CDR3 peptidoarekin kontaktuan dagoen bitartez
- ☐ **β katean** funtzio ezezaguna daukan **4. eskualde hiperaldakorra** (superantigenoen lotura?)





- TCR**
- Tyδ linfzitoak**
- ☐ T linfzitoen %1-5 dira. Normalean, epitelioetan(hartzaile bat edukiko dute)
 - ☐ Tyδ zelulek ez dituzte TCRαβak adieraziko, eta alderantziz
 - ☐ TCRαβren antzekoak. Baina ez dute MHCekiko errestrikzioa:
 - ✓ Peptido eta **beste molekula batzuk** ezagutu: infektaturiko epiteliotik eratorritako ligandoak, nukleotido eta fosfolipido arraroak, shock termikoko proteinak,...
 - ✓ **Aurkeztuta ez dauden** ligando peptidikoetara lotu daitezke **ala** MHC antzeko molekula ez-klasikoek (**CD1**) aurkeztutako ligandoetara

NKT zelulak

- ☐ TCRen dibertsitate oso baxua (α katea aldaezina eta β kate gutxiarekin konbinatu)
- ☐ MHC-I antzekoak diren **CD1** molekuletara lotuta dauden **lipidoak** ezagutzen dituzte
- ☐ Berezko eta hartutazko immunitatean parte hartzen dute:
 - ✓ Erantzun azkarra (zitokinen jariaketa): Th profila desberdintzeko: IL-4 eta IFN-γren ekoizpen azkarra

T zelulen konplexu hartzaileen egitura

☐ Mintzean bi CD3 hartzaile daude. **CD3** seinalizaziorako: lau kate: γ , δ eta ϵ (2). (Ig domeinu bakarra).

☐ **ζ (zeta) kate homodimeroak** seinaleak bidaltzeko (Disulfuro zubi batez loturik daude).

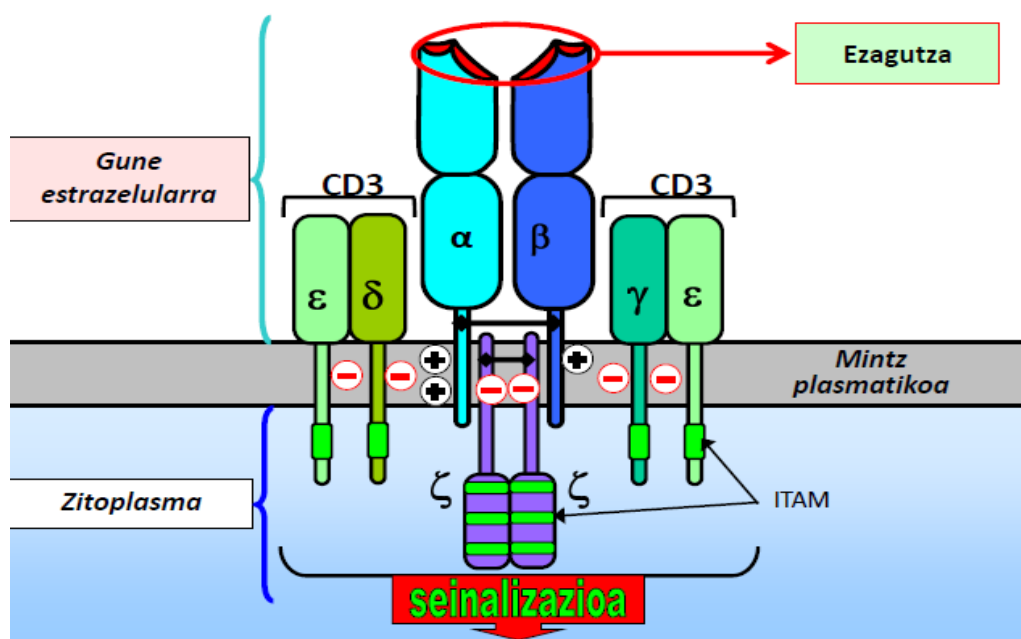
☐ CD3 kate bakoitzak **ITAM** bat dauka. ζ kate bakoitzak hiru dauzka.

☐ Mintza zeharkatzen duten guneeetan α eta β kateek karga positiboak dauzkate, CD3 eta ζ kateek karga negatiboak .

☐ T zelulen heltze prozesuan timoan, CD3 eta ζ proteinak TCRaren α eta β geneak adierazi baino lehen sintetizatzen dira .

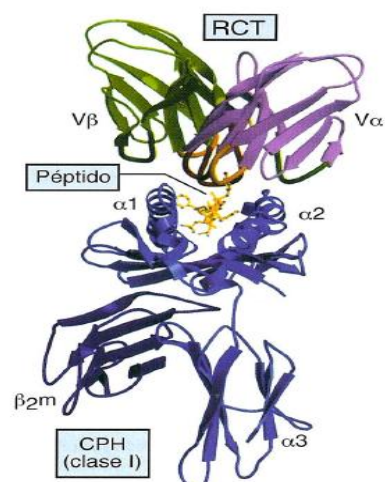
☐ CD3 eta ζ proteinak modu **ez kobalentean** $\alpha\beta$ heterodimeroarekin asoziatzen dira.

☐ CD3 eta ζ proteinak **berdin-berdinak dira T zelula guztietan**: seinalizazioan parte hartzen dute, ez antigenoaren ezagutzan.



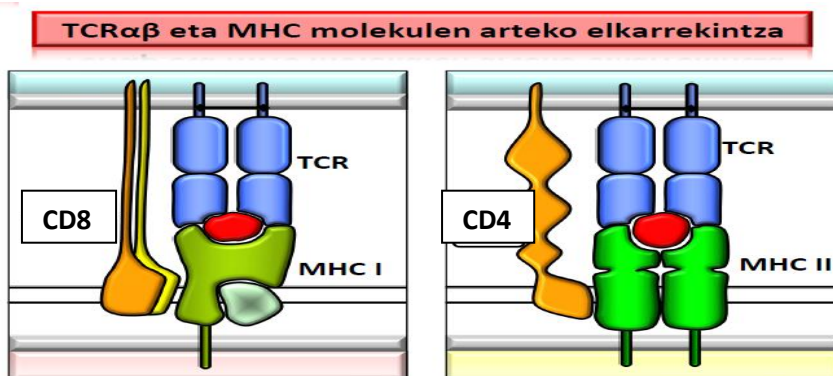
ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif* : tirosinaren bidetik immunohartzailea aktibatzen duen motiboa)

☐ TCRaren afinitatea: baxua.



❑ Disoziazio abiadura: altua

Molekula lagungarrien beharra T zelula eta APCen arteko lotura.



MOLEKULA LAGUNTZAILEAK

T linfzito birginen aktibazioa gertatzeko **bi seinale** beharrezkoak dira:

- **1. seinalea:** MHC molekuletan aurkeztutako **peptidoak**.
- **2. seinalea:** APCetan (dendritikoetan) dauden **molekula laguntzaileak**.

Bigarren seinale hori ematen ez bada T zelula ez da aktibatuko.

❑ **Molekula laguntzaileak:** antigenoaren ezagutza ez dute parte hartzen baina beharrezkoak dira antigenoen aurka erantzunak emateko .

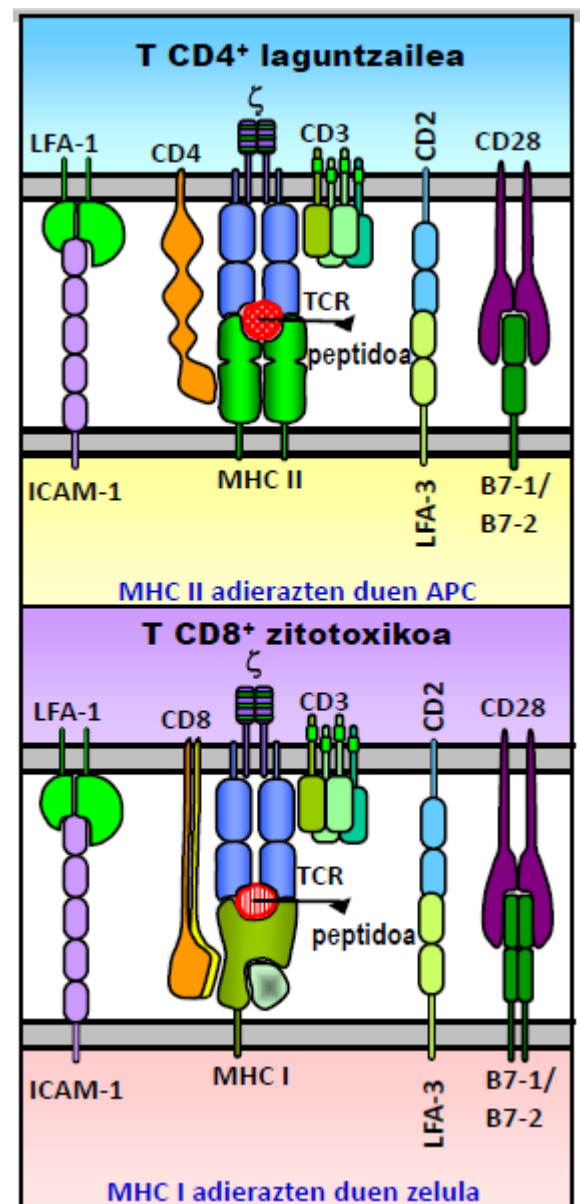
❑ Zelulen gainazaleko **markatzaileak** dira

❑ Beren **ligandoetara** espezifikoki lotu egiten dira, eta askotan **seinaleen transdukzioa** bideratzen dute

❑ Ez dira polimorfikoak: **Ig-en, integrinen eta selektinen familietako proteinak...**

Molekula laguntzaileak izan daitezke:

❑ **Kohartzaileak:** TCRen lotura egonkortzeko eta seinaleen transdukziorako.



❓ **Koestimulatzaileak:** TCRek bideratutako seinalearekin batera T zelulak guztiz aktibatzen dituztenak .

❓ **Atxikidura molekulak:** T zelula eta APCen arteko lotura egonkortzeko. Baita, T zelulen migrazioaren erregulatzeko ere.

❓ **Molekula efektoreak:** funtzio efektoreetan parte hartzen duten zenbait mintzeko eta jariatutako molekulak.

Molekula laguntzaileen adibideak:

❓ **Kohartzaileak:** CD4 eta CD8

❓ **Koestimulatzaileen TL-en hartzaileak:**

- CD28 (homologoa ICOS)
- CTLA-4 (homologoa PD-1)
- CD2
- SLAM
- CD45

❓ **Atxikidura molekulak:**

- Integrinak: LFA-1
- Selektinak: L-Selektina
- CD44

❓ **Molekula efektoreak**

- CD40
- FasL
- Zitokinak eta haien hartzaileak...

Kohartzaileak: CD4 eta CD8

❓ **Ig** fam ilietako mintza zeharkatzen duten **glukoproteinak** dira .

❓ T zelula helduek CD4 edo CD8 adierazten dute, baina ez biak batera .

❓ MHC molekulen gune **ez polimorfikoetara** lotu egiten dira .

❓ **Funtzio nagusiak:**

- T zelula eta APCen arteko lotura **egonkortu**.
- **Seinaleen transdukzioa**. TCRaren bitartez sortutako aktibazio seinalea indartzen dute eta TLa antígeno kantitate baxuekin **aktibatzea** baimentzen dute. → Hau ez dago oso argi oraindik.

CD4

☐ Monomeroa

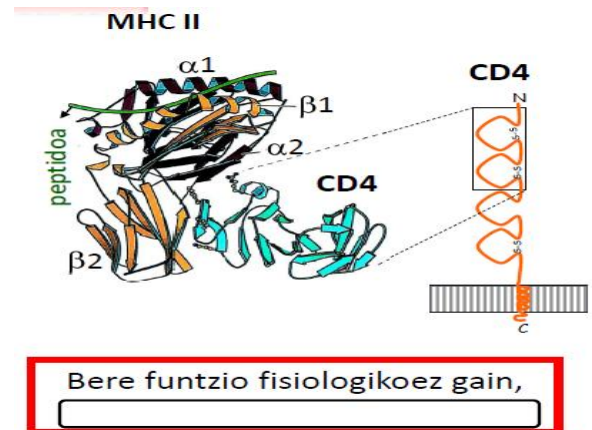
☐ Zelula kanpoko Ig motako lau domeinu.

☐ Mintza zeharkatzen duen alde hidrofoboa.

☐ Buztan zitoplasmatiko basikoa.

☐ CD4 proteina N-amaierako Ig motako D1 domeinuaren bidez lotu egiten da MHC-IIren $\beta 2$ domeinu ez polimorfikora.

Bere funtzio fisiologikoez gain, CD4 GIBaren hartzailea da.



CD8

☐ Gehienak CD8 α eta CD8 β kateez osaturiko **heterodimeroak** dira. T zelula batzuk CD8 $\alpha\alpha$ homodimeroak adierazten dituzte .

☐ Kate biek zelula kanpoko Ig domeinu bakarra .

☐ Mintz zeharreko alde hidrofoboa .

☐ Buztan zitoplasmatiko basikoa .

☐ CD8ren Ig domeinua MHC-I-en $\alpha 3$ domeinu ez polimorfikora lotzen da.

