

BIOCHIMIA ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Țesutul conjunctiv este format din matricea extracelulară și anumite tipuri de celule. Matricea extracelulară (ME) îndeplinește funcții structurale și de suport. Este cel mai răspândit țesut al organismelor vii. Dintre cele mai cunoscute sunt: ligamentele, fasciile, tendoanele, matricea organică a oaselor, dinților, pielii. Este caracteristic și organelor moi (ficat, rinichi etc). Înconjoară vasele sanguine, leagă între ele celulele țesuturilor. Umple cavitatea între celule cu substanța de bază cu rol organizatoric în țesuturile ce se dezvoltă. Există numeroase legături structurale și funcționale permanente între matrice și celulele respective. O matrice extracelulară ordonată influențează organizarea și funcționarea celulelor pe care le conține.

Matricea extracelulară este constituită din proteine fibrilare incluse într-un gel polizaharidic hidratat, care interacționează și se asamblează în structuri tridimensionale.

Cele mai importante proteine sunt *colagenul* și *elastina*. Avînd o cotă de 1/3 din toate proteinele vertebratelor, colagenul, cantitativ, predomină față de celelalte proteine.

Colagenul. Se prezintă prin fibre cu structură transversal hașurată, acestea fiind dispuse diferit în dependență de funcția biologică a țesutului respectiv.

În tendoane există fasciculele paralele legate transversal; în piele formează o rețea de densitate neregulată; în corneea ochiului fibrele sunt dispuse în cruce.

Fibrele de colagen rezistă la o tracțiune de 10000 ori mai mare decît greutatea lor; sunt cu mult mai rezistente decît o sîrmă de oțel cu secțiune transversală similară. Dar cum n-ar fi dispuse fibrele de colagen în țesutul conjunctiv, la microscopia electronică întotdeauna se profilează principiul comun – hașurarea transversal-repetată.

Dintre proprietățile deosebite se evidențiază capacitatea de a forma fibrele insolubile, cu o elasticitate mare. Structura fibrelor de colagen este în dependență de tipul țesutului și corespunde destinației sale. Totodată, colagenul e unicul constituent al organismelor superioare, care manifestă rezistență la tracțiune.

Colagen din grecește înseamnă “a forma clei”. Insolubilitatea colagenului pe parcursul multor ani a fost o piedică în studiul proprietăților chimice. S-a observat că colagenul din țesuturile animalelor tinere poate fi extras în formă solubilă, cauza fiind prezența în el a unui număr relativ mic de legături transversale. Unitatea structurală de bază este *tropocolagenul* constituit din trei lanțuri polipeptidice de aceeași lungime (fig. 8.12).

Componența catenelor e dependentă de tipul de colagen (probabil, există nu mai puțin de 10 forme moleculare de colagen).

Cele mai răspândite sunt 4 tipuri de colagen în funcție de tipul lanțului α constituent:

Colagen tip 1 – se află în cantități mai mari. În organism e constituit din 2 lanțuri de aceeași structură $[\alpha_1(I)]_2$ și al treilea lanț $[\alpha_2(I)]$. Este localizat în piele, tendoane, oase, cornee, organele interne. Celelalte tipuri au trei lanțuri identice:

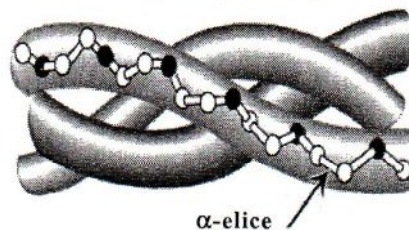


Figura 8.12. Triplu- α -elice în colagen

Colagen tip II – $[\alpha_1(\text{II})]_3$, localizat în cartilaj, discuri intervertebrale, corpul vitros al ochiului;

Colagen tip III – $[\alpha_1(\text{III})]_3$ – distribuit în pielea fetală, sistemul cardiovascular;

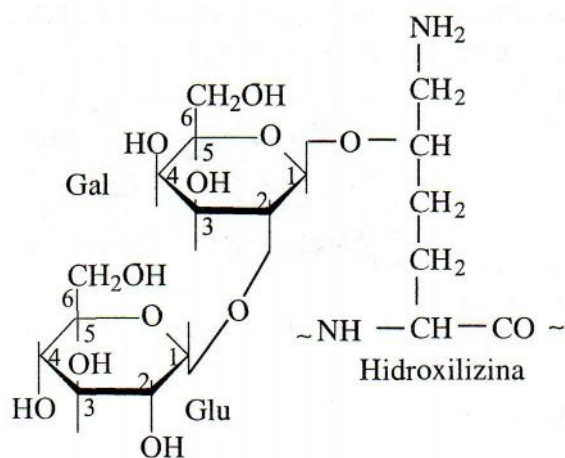
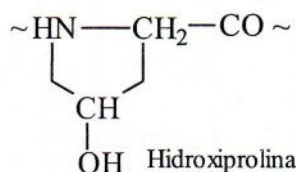
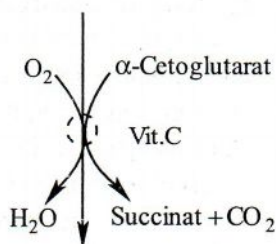
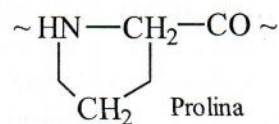
Colagen tip IV – $[\alpha_1(\text{IV})]_3$ – în membrana bazală.

Se numesc α , deoarece au conformația elicei α . De vreme ce secvențele de aminoacizi și hidroxilările la nivelul resturilor de prolil și lizil nu sunt identice în toate lanțurile polipeptidice, se constituie două feluri de lanțuri α , numite, respectiv, α_1 cu variantele I, II, III, IV și lanțuri α_2 . Acestea sunt totuși omoloage, formate din circa 1050 resturi de aminoacizi și având în multe poziții secvențe identice.

Așadar, colagenul constituie o grupă de proteine înrudite, având o structură caracteristică. Dintre aminoacizi predomină glicina (33%), alanina (11%). Mult mai mult decât în alte proteine se conține prolina (23%). Se mai înregistrează doi aminoacizi atipici – hidroxiprolina și hidroxilizina.

Sucesiunea resturilor de aminoacizi se caracterizează printr-un grad mare de periodicitate: aproape fiecare al treilea rest aminoacidic este glicină, se succed frecvent resturile Gly-Pro-Hyp. Această particularitate o deosebește de proteinele globulare, lipsite de astfel de periodicitate. Proprietăți identice posedă și fibrina mătasei și elastina.

Multe resturi de prolina și lizina în colagen se hidroxilează. Formele hidroxilate nu se includ în componența lanțurilor polipeptidice ale colagenului în procesul de sinteză proteică. Hidroxiprolina marcată nu se fixează în colagenul nou – sintetizat experimental la șobolani. Prolina radioactivă poate fi depistată în colagen ca și oxiprolina, ceea ce confirmă că prolina, dar nu hidroxiprolina exogenă, e precursora resturilor de hidroxiprolină în colagen.



Procesul de hidroxilare a unor resturi de prolina este catalizat de enzima *prolil hidroxilază* ce posedă în centrul activ atomul de Fe în fieroformă (Fe^{2+}). Donator al atomilor de oxigen, ce se atașează la C_4 al prolinei, este O_2 . Procesul e cuplat cu oxidarea α -cetoglutaratului la succinat. Prolilhidroxilaza e o dioxigenază. Reacția necesită și vitamina C grație conservării Fe în fieroformă.

Hidroxilarea e o reacție foarte specifică. Sunt hidroxilate unele fragmente ale lanțului polipeptidic nespi-

ralizat și sunt hidrozilate numai resturile de prolină situate la capătul aminic al restului de glicină.

Lizil hidroxilaza acționează conform aceluiași mecanism – hidroxilarea la C₅ și un număr suficient de resturi de lizină.

Structura colagenului conține și unele unități glucidice, covalent atașate la hidroxilizină. Mai frecvente sunt dizaharidele, glucoza și galactoza (glicozil galactoza). Atașarea zaharidelor are loc prin activitatea consecutivă a galactozil transferazei și glucozil transferazei. Enzimele sunt specifice față de hidroxilizil nesprializat. Numărul unităților de glucide depinde de tipul colagenului (tipul I are 6, iar IV - 110).

Lanțurile α din constituția oricărui tip de colagen se deosebește de lanțurile α din alte proteine, fiindcă au un pas mult mai mare (9,3E). Distanța dintre 2 aminoacizi măsurată de-a lungul elicei este de 3,3E față de 1,4E în lanțurile α obișnuite. Această dispunere spațială este determinată de numeroasele resturi de prolină aflate în lanț. Asocierea a trei lanțuri α și împletirea lor în formă helicoidală rezultă din formarea unei elice triple, cu pasul de 28E. Această structură de bază (ca unitate) e numită *tropocolagen* (TC) (fig.8.13).

Acesta are diametrul de 15E și lungimea de 3000E. În fibrele de colagen moleculele de TC sunt asociate atât în lungime, cât și în lățime. Fiecare moleculă este deplasată față de cea alăturată cu un sfert din lungimea ei și, ca rezultat, fibra capătă un aspect striat, cu zone mai clare, separate de zonele mai întunecate.

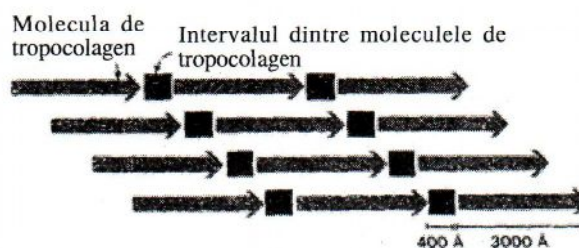


Figura 8.13. Schema organizării fibrei de colagen

În lanț lipsesc legăturile de hidrogen. Stabilitatea elicei e determinată de forțele sterice de respingere a inelelor pirolice din resturile de prolină. Legătura de hidrogen e situată în elicea triplă între grupele NH ale glicinei și CO a resturilor de acid din alt lanț. Forțele de hidrogen acționează perpendicular pe lungimea osiei de tropocolagen; participă și forțele de hidrogen între grupele OH ale hidroxiprolinei și ale moleculelor de apă. Tropocolagenul în spațiu se prezintă sub formă de bastonaș.

Care-i cauza că în poziția a III-a secvenței aminoacidice din tropocolagen e situată glicina? Spațiul intern al triplei elice e foarte mic, ceea ce permite localizarea doar a unui rest de glicină. Fiecărui pas al spiralei îi revin 3 resturi de aminoacizi, fiecare al treilea aparținând glicinei. Celelalte două resturi se postează pe partea externă a triplului, unde ușor se stabilizează inelele mari ale prolinei și hidroxiprolinei. Rolul glicinei e determinat de spațiul mic, care nu periclitează asocierea lanțurilor polipeptidice, fapt datorat simplității glicinei.

La încălzirea soluției de tropocolagen, el își pierde calitățile fizice – structura triplă spiralizată se distruge, apare *gelatina*.

Pierderea acestei structuri înalt organizate are loc la limite neînsemnate de temperatură. Stabilizarea structurii e determinată de interacțiuni cooperative. Tempera-

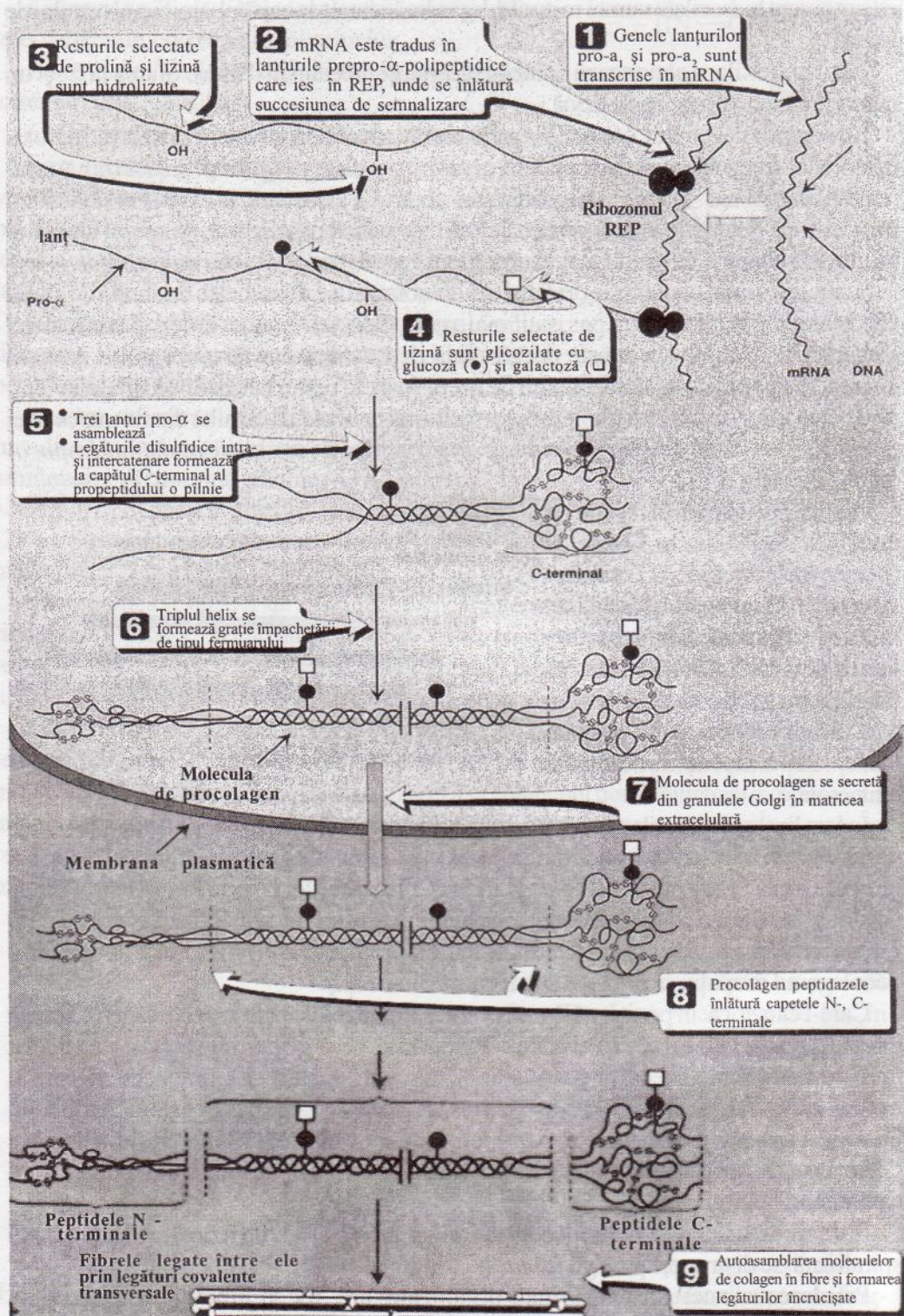


Figura 8.14. Formarea fibrei de collagen (tip 1)

tura de topire e cea la care structura spiralizată se pierde pe jumătate.

Acest indice e un criteriu al stabilității acestei triple elice și a colagenului. Colagenul diferitelor organisme diferă în conformitate cu Tt. Diferențele de termostabilitate corelează cu conținutul prolinei și al hidroxiprolinei în colagen. Cu cât mai mulți iminoacizi există, cu atât e mai stabilă spirala de colagen. Stabilitatea crește în procesul evolutiv de la animalele homeotermice la poichilotermice. Pro- și hyp- funcționează în calitate de lacăt, stabilizând elicea; hidroxilarea amplifică duritatea spiralei:

Exemplu: poly(Pro-Pro-Gly) (-Tt = 24°C)

poly(Pro-Hyp-Gly) (-Tt = 58°C)

Dereglările în hidroxilare este defect biochimic la scorbut. *Vitamina C* asigură funcționarea prolin hidroxilazei. Colagenul sintetizat fără vit. C are o temperatură de topire mică, nu e capabil să formeze fibre normale, duce la afecțiuni ale pielii, vaselor sanguine, ce denotă scorbutul.

Biosinteza colagenului

Sunt atestate 10 etape în cadrul sintezei ordonate pe secvențe bine reglate: asamblarea aminoacizilor (1), hidroxilarea (2), formarea helixului (3), glicozilarea (4), expulzarea din celulă (5), transportul la fibre în evoluție (6), transformarea procolagenului în colagen (7), formarea aldehydelor (8), formarea fibrei (9), stabilirea legăturilor încrucișate (10) (fig.8.14).

Lanțul polipeptidic al colagenului se sintetizează sub forma unui precursor – procolagen, posedând peptide la ambele capete. Aceste peptide, față de secvența aminoacizilor, diferă fundamental de porțiunea de bază. Ele conțin puțină glicină, prolină și hidroxiprolină.

Peptidele N-terminale conțin punți disulfidice intracatenar, cele de la C-terminal sunt legate prin legături disulfidice absente în colagen. Procolagenul este sintetizat de fibroblaști, apoi secretat în spațiul intercelular al țesutului conjunctiv, unde este scindat de procolagen peptidaze (peptide terminale). Dereglările în aceste transformări cauzează o afecțiune generalizată a țesutului conjunctiv. Bolnavii de *sindromul Elers-Danlos* sunt de statură mică, pielea lor e extrem de elastică, au o superflexibilitate a articulațiilor. Suferă și animalele mari cornute – *dermatosparaxis*.

Formarea fibrei de colagen are loc spontan în spațiul extracelular, ca rezultat al atașării specifice a fibrelor de tropocolagen. Microscopia electronică și analiza roentgenostructurală indică că fibrele de colagen sunt striate la interval de 680Å. Moleculele de tropocolagen (TC) nu sunt legate capăt de capăt, au un interval de 400Å, ceea ce comportă un rol important la organizarea oaselor – locusul pentru fixarea cristalelor de fosfat Ca²⁺ (adică locusul de depunere a compușilor minerali ai oaselor). Primele cristale se depun la un interval egal cu 680Å.

Procesul de constituire a colagenului e analog cu formarea fibrinei, unde procolagenul e similar cu fibrinogenul, iar procolagen peptidazele au afinitate analogă trombinei.

Peptidele terminale împiedică organizarea inoportună a fibrelor participante posibile la transportul procolagenului prin membrana fibroblaștilor. La etapa intracelulară aceste peptide favorizează orientarea reciprocă și fuziunea celor trei lanțuri. Un rol deosebit îl au legăturile disulfidice intercatenare.

Colagenul se formează în lichidul extracelular, în apropierea fibroblaștilor. Ca și fibrina, este stabilizat de legături covalente încrucișate. Înregistrăm 2 tipuri de legături: intramoleculară, în aceeași unitate tropocolagenică și intermoleculară – între unități. Asemenea legături persistă în collagen și elastină.

Constituirea lor necesită parcurgerea următoarelor categorii de procese extracelulare:

1) Oxidarea unor resturi de Lys și His la aldehidele respective.

2) Condensarea aldehydelor formate cu resturi de lizină, conducând la bazele Schiff corespunzătoare.

3) Condensări (aldonică și crotonică) ale două resturi de aldehydă.

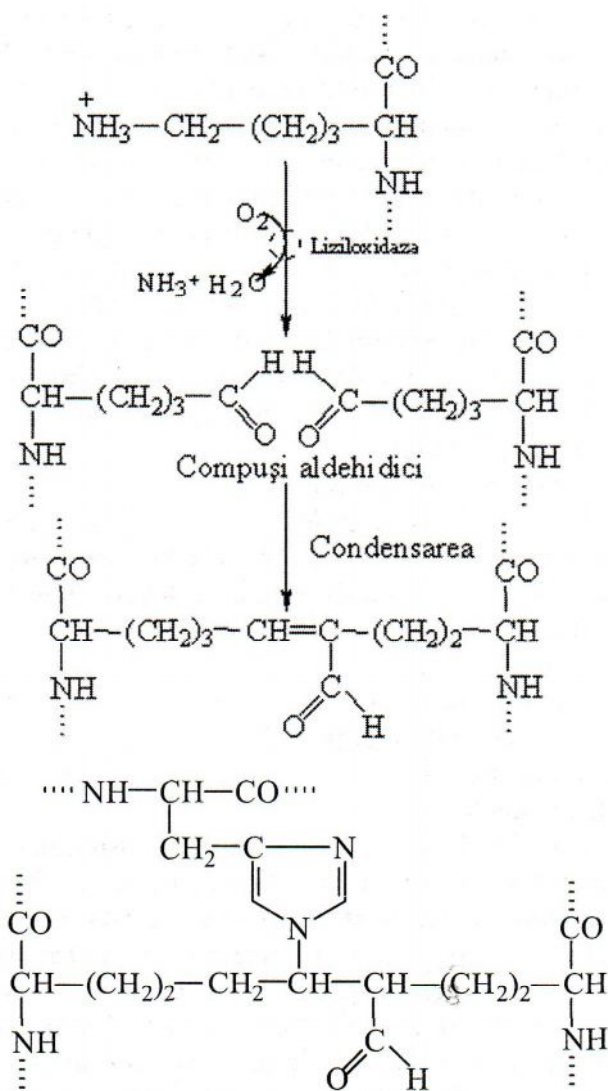
4) Condensarea aldehydei de tip crotonic, cu resturi de histidină.

E posibilă legătura covalentă și cu resturile de lizină. Numărul și tipul de legături încrucișate sunt dependente de funcția și vârsta țesutului – tendonul Ahile, de exemplu, are foarte multe legături, pe când în coadă sunt foarte puține.

Biosinteza collagenului decurge la fel în toate țesuturile, însă microfibrilele rezultate se depun în mod specific în diverse organe (mănunchiuri paralele asociate în același plan cu proteoglicanii, încât nu se mai pot identifica microfibrilele individuale).

Colagenul diferitelor organe și țesuturi se deosebește prin diametrul microfibrilelor (de la 150Å la – 1200Å în tendoane). Cu vârsta, diametrul collagenului în cartilaje crește cu mult, ajungând la valoarea maximă de 2000Å.

Rolul acestor legături încrucișate, ce determină gradul mare de elasticitate a fibrelor de collagen, e vădit în *latirism* – o maladie a animalelor cauzată de utilizarea mazării dulci (*Latyris odoratus*). Agentul toxic-β-aminopropionilnitril ($N \equiv C-CH_2-CH_2-NH_2$) inhibă conversia restului de lizină în formă de aldehydă. Sub influența toxinei, collagenul pierde duritatea mecanică.



Colagenul din diverse țesuturi se reînnoiește în perioade variabile de timp. Investigațiile cu izotopii radioactivi aplicate pe șobolani au demonstrat că timpul de înjumătățire a colagenului din piele e de 200 zile, al celui din mușchi – 60 de zile, iar a celui din ficat – 30 de zile.

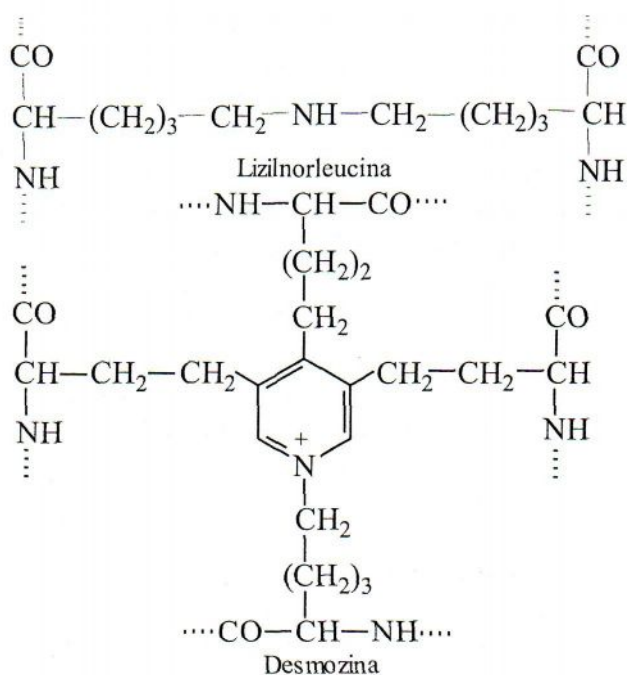
Există situații în care regenerarea e mult mai rapidă. Între perioada de degradare și reînnoire (biosinteza) există, în condiții fiziologice, un echilibru.

Degradarea colagenului are loc sub acțiunea enzimei ce scindează legăturile peptidice în anumite fragmente ale colagenului spiralizat. Enzimele, numite collagenaze, sunt se-

cretate în formă neactivă – *procolagenaze*. Collagenazele tisulare se depistează la reptile și mamifere, în țesuturile supuse metamorfozei sau creșterii rapide: în câteva zile țesutul dispare complet (la mormoloci); la mamifere – în țesuturile supuse reorganizării (uter, după naștere), la cicatrizarea rănilor. Timpul și efectul acestor collagenaze se află sub un control foarte riguros. Collagenaza la mormoloci are o specificitate deosebită – enzima scindând inițial tropocolagenul într-un loc anumit, – cele 3 lanțuri polipeptidice. Cele 2 fragmente rezultate, la temperatura corpului, se desfac spontan și devin accesibile acțiunii altor enzime proteolitice.

Există și o altă grupă de collagenaze sintetizate de unele microorganisme (*Clostridium hystolicum*) – bacterie ce provoacă gangrena gazoasă. Secretă o enzimă ce scindează lanțul polipeptidic în mai mult de 200 de locuri. Ea distruge bariera țesutului conjunctiv, favorizând pătrunderea bacteriei patogene în organism. Bacteria propriuzisă nu conține collagen și nu este supusă efectului collagenazei. În urma intervenției collagenazelor, din collagen rezultă peptide, incluzând hidroxiprolina sau chiar hidroxiprolina liberă, care nu poate fi utilizată pentru sinteza colagenului. Devenind un component al plasmii, este transferată în ficat și degradată. O parte se elimină prin urină. Dozarea ei în plasmă și urină este un indicator perfect pentru aprecierea diverselor stări patologice.

Elastina – proteina fibrelor elastice, se află în țesutul conjunctiv și se asociază cu colagenul, polizaharidele. Are capacitatea de a se lungi de câteva ori, cu restabilirea ulterioară completă a formei și lungimii. În cantități apreciabile se află în peretele vaselor sanguine (aortă), în tendoane. Se caracterizează printr-o compoziție aminoacidică specifică: ca și în collagen, 1/3 e reprezentată de glicină, prolină, puțină hidro-



xiprolină, precum și aminoacizi polari, nu are hidroxilizină. Elastina posedă aminoacizi nepolari alifatici - ala, val, leu, ile. În elastina matură există multe legături încrucișate și de aceea este practic insolubilă.

Din țesutul porcinelor cu deficit de Cu^{2+} s-a extras un precursor solubil denumit proelastină. Deficitul de Cu^{2+} blochează formarea aldehydelor necesare pentru crearea legăturilor încrucișate în elastină.

Studiul *proelastinei* confirmă prezența multor segmente bogate în lizină și alanină. Anume în aceste fragmente are loc formarea legăturilor covalente încrucișate. Atât în elastină, cât și în colagen remarcăm o structură ce participă la formarea legăturilor încrucișate - lizil norleucina. Numai elastina conține desmozină formată din resturile a 4 lizine.

Se sintetizează în fibroblaști, ca proelastină, devine elastină după secreția în mediul extracelular. Legăturile transversale asigură elasticitatea în diferite direcții. Pancreasul secretă proelastaza activată de tripsină, cu transformarea în elastază ce hidrolizează legăturile peptidice constituite de grupa COOH a aminoacizilor alifatici. Enzima posedă o lag - fază și, în final, se formează peptide, aminoacizi.

Proteoglicanii (PG) – principalul component al substanței fundamentale din matricea extracelulară. Se caracterizează printr-o mare diversitate tisulară, precum și a glucidelor (85-90%). Sunt constituențele glicozaminglicanilor covalent legați cu proteinele (5-15%).

Glicozaminglicanii (GAG) sunt catene mari neramificate, compuse din elemente dizaharidice repetabile. Acești compuși se mai numeau mucopolizaharide. Denumirea actuală e determinată de faptul că în componența dizaharidică se conține un aminozahăr (N-acetil-glucozamină sau N-acetil-galactozamină). Prezența grupelor carboxil sau sulfat (a ambelor grupări) la majoritatea resturilor de zahăr le aprovizionează cu o sarcină electrică negativă mare. După tipul resturilor de zahăr, tipul legăturii între ele, numărul și poziția grupelor sulfat deosebim 7 grupe de glicozaminglicani (fig.8.15).

Biosinteza are loc în fibroblaști, cu participarea a trei categorii de compuși: aminoacizi, glucoză și radicali sulfurici (PAPS). Se consideră că activarea sulfului se efectuează în baza ATP, sub acțiunea *ATP-sulfurilazei și APS (adenozil monofosfosulfat) - kinazei*. Prima enzimă își intensifică activitatea în prezența retinolului, fapt ce explică rolul favorizant al vit.A la anabolismul țesutului conjunctiv (fig.8.16).

La fel ca și colagenul, PG, anterior secretați sunt modificați în aparatul Golgi (sulfatarea și epimerizarea) și covalent se fixează de resturile de serină sau treonină în proteina *cor*. Moleculele proteoglicanilor se asociază cu fibrele de colagen, formînd o barieră pentru molecule – o sită moleculară.

Proteoglicanii se deosebesc de glicoproteine, al căror component glucidic e de circa 1-60% din masa totală și e reprezentat prin catene mici ramificate de oligozaharide, care deseori conțin acid sialic.

Proteoglicanii au molecule mult mai mari, componentul glucidic e reprezentat printr-o mulțime de lanțuri neramificate de GAG, normal nu conțin acid sialic și constituie pînă la 90-95% din masa totală.

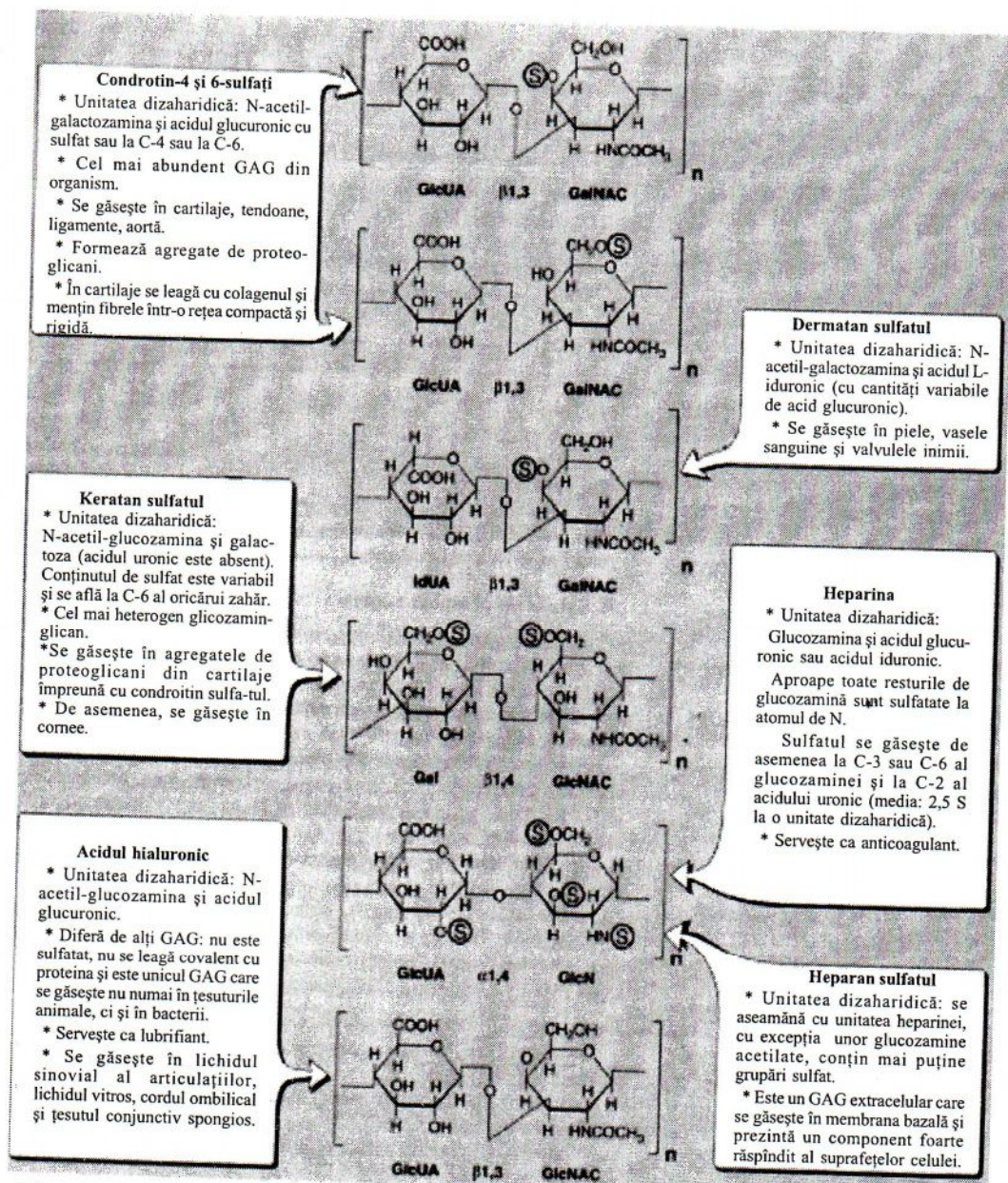


Figura 8.15. Formulele structurale ale glicozaminglicanilor și rolul lor fiziologic. Notă: S - poziția sulfatului, GlcUA - acidul glucuronic, IdUA - acidul iduronic, GalNAC - N-acetilgalactozamina, GlcNAC - N-acetilglucozamina, GlcN - glucozamina, Gal - galactoză

În principiu, structura PG are o varietate extrem de mare. Lanțurile ocupă un spațiu vast, nu sunt atât de flexibile ca proteinele ce alcătuiesc structuri globulare. PG formează o conformație amorfă și ocupă un spațiu mare pentru masa sa. Sunt hidrophile, fixează cantități mari de apă și, fiind în cantități foarte mici, prezintă un gel hidratat. Tendința dată e amplificată de densitatea mare a sarcinii negative, care atrage cationi activi. Această capacitate de a fixa apa creează în matricea extracelulară un anumit

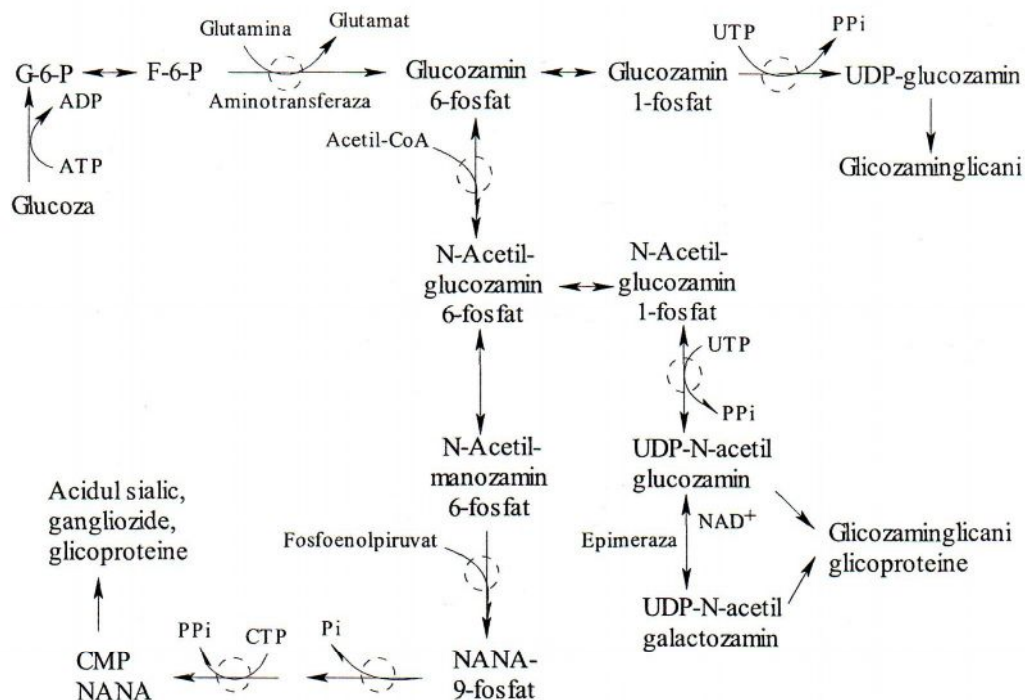


Figura 8.16. Sinteza aminozaharidelor: NANA - acidul N-acetil-neuraminic

turgor ce se opune compresiei, pe cînd fibrele de collagen se opun forțelor de extindere.

Datorită dispunerii amorfe și a gradului mare de hidratație, lanțurile PG nu împiedică difuzia rapidă a moleculelor hidrosolubile, ca de altfel și transferul celulelor. PG ocupă un spațiu intercelular, cu toate că reprezintă mai puțin de 10% din numărul proteinelor fibrilare.

E de menționat rolul deosebit al *acidului hialuronic* în migrarea celulelor la tratarea rănilor în plin proces de dezvoltare. Cantități mari se formează în țesuturi. Scindarea lui de enzima hialuronidaza este însoțită de inhibiția migrației celulelor. E evident că amplificarea locală a sintezei acidului hialuronic cu absorbția apei, ce duce la tumefierea matricei, poate servi drept strategie generală de facilități pentru migrația celulelor în procesele de regenerație și morfogeneză. Nu e exclus că PG formează un spațiu hidratat intercelular, dar și geluri cu pori de mărime diferită, cât și cu o densitate a sarcinii diferită, ce poate servi în calitate de filtre de reglare a mișcării moleculelor și celulelor, în concordanță cu mărimea și sarcina lor. Aceasta necesită un grad susținut de regularitate a lanțurilor de PG în matrice.

Forma concretă de organizare nu e identificată definitiv. Moleculele interacționează nu numai între ele, dar și cu moleculele de collagen, glicoproteine, formînd, în fine, o varietate amplă de structuri tridimensionale. Lanțurile de proteoglicani pot forma spontan structuri de un înalt nivel de organizare spiralizată și în formă de bandă. PG se asamblează în agregate, formînd structuri de tipul periei, avînd în centru acid hialuronic,

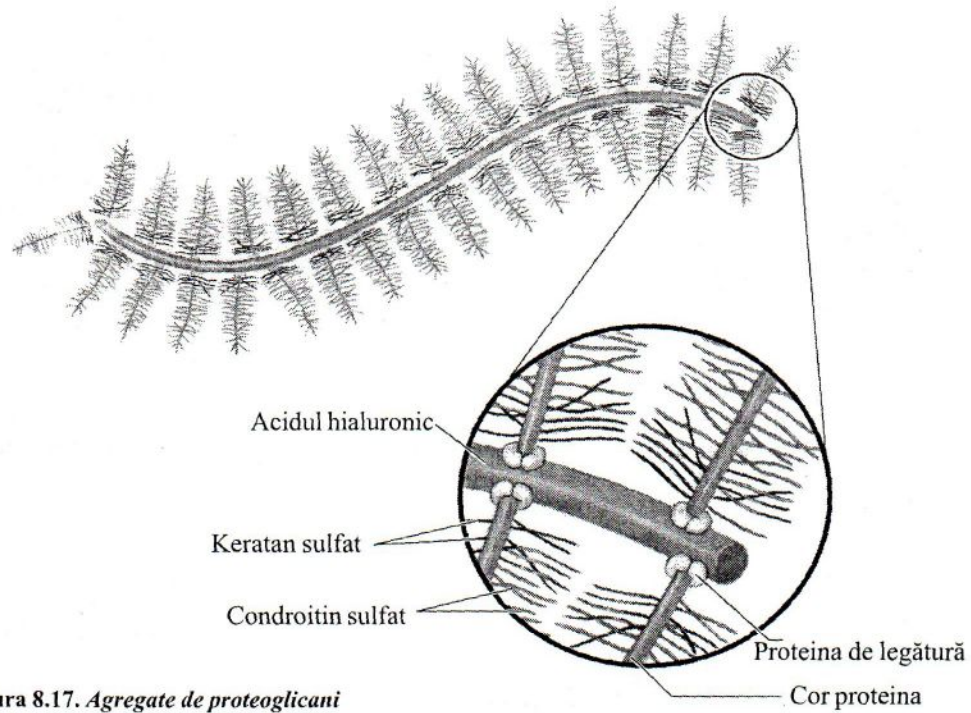


Figura 8.17. Agregate de proteoglicani

iar la ramificări – PG (keratan sulfat scurte și lungi – condroitin sulfat) (fig.8.17, 17a). Agregarea este amplificată de cationii polivalenți de tipul Ca^{++} .

Acidului hialuronic îi este proprie o vîscozitate, ce-i permite să servească în calitate de lubrifianț în articulații. Modificările în vîscozitatea lichidului, în afecțiunile reumatoides sunt o consecință a dereglărilor ce au loc în structura proteoglicanilor.

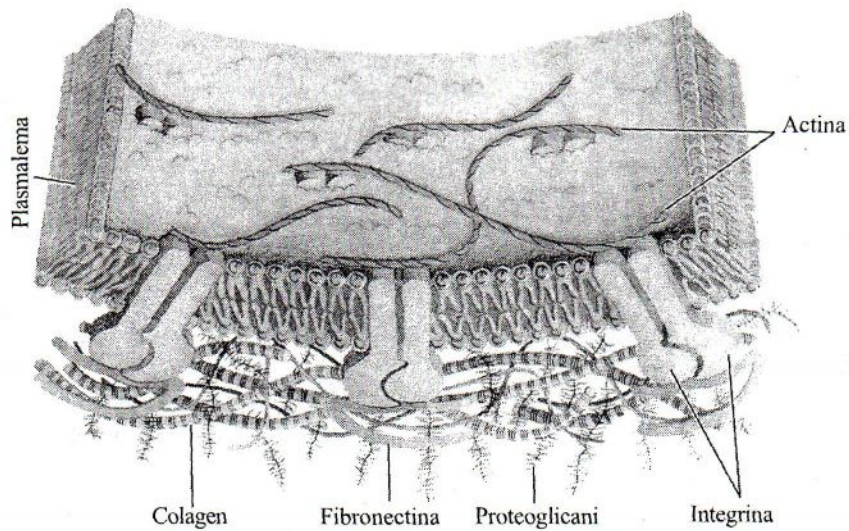


Figura 8.17a. Interacțiunea celulelor în matricea extracelulară

Funcționând ca niște site moleculare, PG reglează pătrunderea prin ei a moleculelor mari (proteine etc.). În organism există un echilibru dinamic permanent între biosinteză și degradare. Degradarea PG se produce cu mult mai rapid decât a colagenului, în majoritatea țesuturilor, în rinichi – 3-8 zile. Produsele scindării se excretă prin urină – cantitatea diurnă 250 mg. *Proteoglicanaza* (o metalenzimă cu un pH cuprins într-un domeniu larg – 5-9) are proprietăți diverse și scindează hidrolitic legăturile între condroitin sulfat și proteina centrală în multe regiuni și în numeroși PG.

Enzima are și capacitatea de a proteja peptidele de extensie, precum și de a degrada glicoproteina matriceală. Ulterior, intră în funcțiune endo- și exoglicozidazele, sulfatazele; dintre glicozidaze – β -glucuronidaza, α -iduronidaza, β -acetil-hexozaminaza, β -galactozidaza, aril-sulfatazele (fig.8.18).

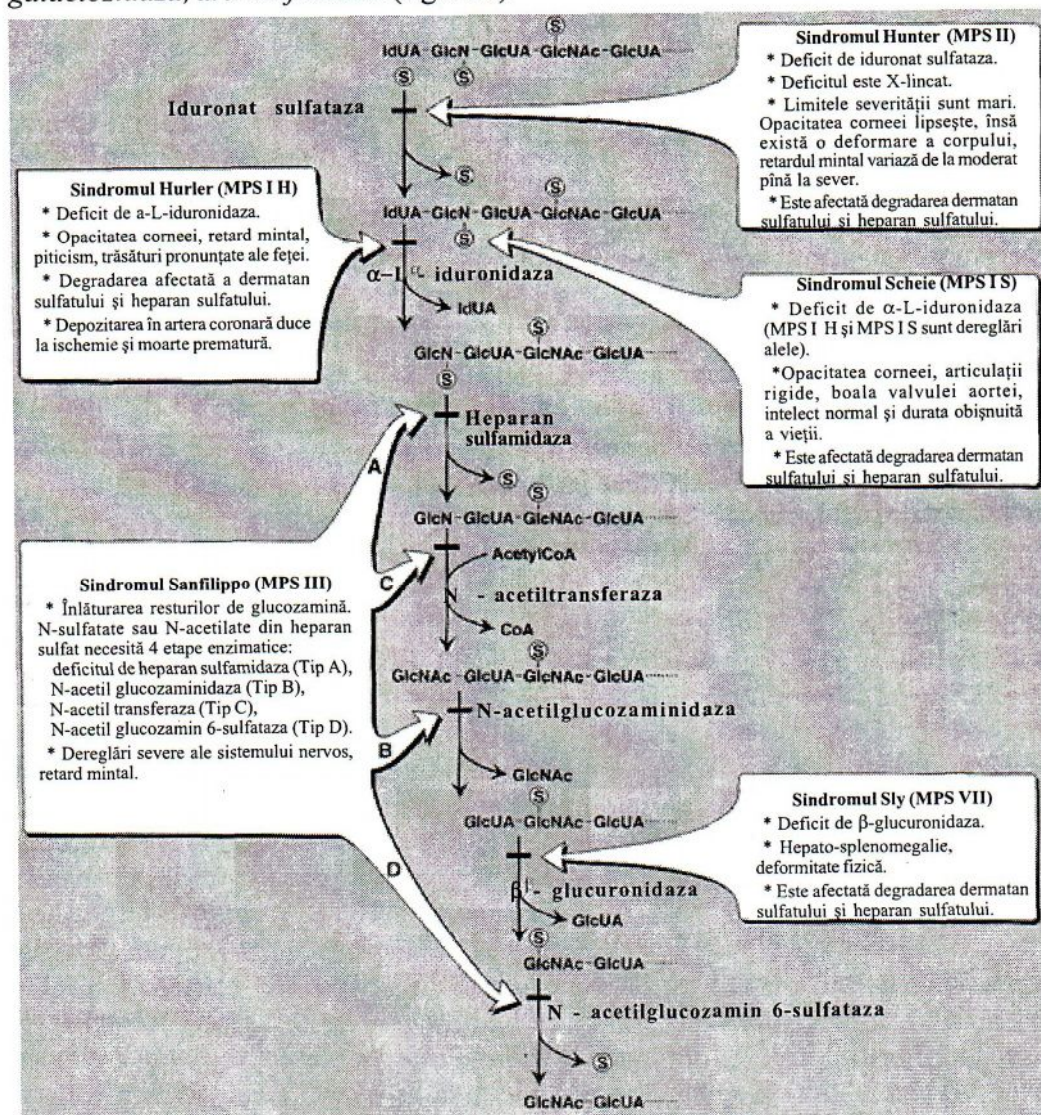


Figura 8.18. Degradarea glicozaminglicanilor de enzimele lizozomale. Mucopolisaharidozele în deficiența enzimatică

Modificările constituenților PG

Distingem modificări fiziologice asociate, cu înaintarea în vârstă, și patologice cauzate de funcționarea anormală a unor enzime participante la ana- sau catabolismul lor. În funcție de vârstă, e stabilită majorarea cantității de collagen, ca, de altfel, și a keratan sulfatului în țesuturi, unde se localizează.

Conținutul condroitin sulfatului în cartilaje, discuri intervertebrale și al acidului hialuronic în piele se micșorează. Aceste schimbări au efecte importante pentru gradul de hidratare, precum și pentru posibilitatea eventualei calcifieri (în cartilaje, oase).

Hormonul de creștere (GH) stimulează adiționarea prolinei în lanțul tropocolagenu-lui. Administrarea lui la orice vârstă apropie caracterul sintezei PG de procesele ce au loc la animalele tinere – amplifică proliferația celulelor și stimulează atașarea grupelor sulfat în PG.

Testosteronul amplifică viteza sintezei acidului hialuronic, la fel ca și *insulina* (plus condroitin sulfatii). La diabet sunt vădite consecințele inhibiției sintezei PG, amplificarea degenerației vaselor, vindecarea tardivă a rănilor, când pacienții sunt mai sensibili la infecție. Stimulează sinteza PG și *mineralocorticoizii*, amplificând proliferarea fibroblaștilor.

Glucocorticoizii administrați conduc la repolimerizarea acidului hialuronic și a altor PG, inhibă sinteza, reducând acțiunea defavorizantă a acestor hormoni în procesul de tratare a rănilor.

Mucopolizaharidozele sunt o categorie de boli genetice, ce se caracterizează prin depozitarea în țesuturi și excreția urinară a GAG, ca rezultat al insuficienței unei sau mai multor enzime lizozomale implicate în degradarea lor. Au loc modificări în structura scheletului, în dezvoltarea organelor, afecțiuni mintale, tulburări cardiopulmonare de diverse genuri și intensități (fig.8.18).

Defectul *enzimatic* specific se stabilește prin fixarea activității unor enzime în lichidul amniotic.

BIOCHIMIA RĂSPUNSULUI IMUN

Simplele observații asupra faptului că oamenii care au suferit de unele maladii infecțioase devin apoi nereceptivi la ele, au condus la apariția științei despre sistemul imun – **imunologia**. Răspunsul imun este foarte specific, și anume această specificitate reprezintă o particularitate fundamentală a reacțiilor imune.

Mesajul imun este o elaborare recentă a evoluției biologice. El se manifestă numai la vertebratele superioare. Grație activității sistemului imun, substanțele nocive, moleculele toxice se afectează și se elimină din organism. Chintesența sistemului imun constă în distrugerea moleculelor străine, dar nicidecum a celor proprii.

Capacitatea de a distinge ce e propriu și ce-i impropriu e o altă proprietate fundamentală a sistemului imun (SI). Rar când SI confundă celulele proprii cu cele străine. În circumstanțele date acționează prompt, declanșând reacții autoimune, cu eventuală letalitate.

Corpul străin care stimulează producerea de anticorpi (provoacă răspunsul imun) e denumit **antigen**. SI e capabil să distingă antigeni analogi, de exemplu: 2 proteine ce diferă doar printr-un aminoacid sau doi izomeri optici.

Ansamblul de reacții specifice ale unui organism sau sistem celular, declanșate prin contactul cu substanța străină, poate fi de două tipuri:

1) *Umoral*. Contribuie la elaborarea anticorpilor care circulă prin sânge și specific leagă substanțele străine ce le-au provocat sinteza. Fiind înglobați în fagocite, stimulează un sistem de proteine sanguine (complementul), ce provoacă afectarea antigenului.

2) *Celular*. Constă în generarea celulelor specializate ce reacționează cu antigenul străin pe suprafața celulelor proprii ale organismului (pot fi afectate de viruși sau la distrugerea antigenului de către macrofage).

Așadar, sunt firești 3 întrebări cardinale apărute:

- 1) Cum SI identifică specific milioanele de molecule străine și reacționează la ele?
- 2) Cum se disting moleculele proprii de cele improprii?
- 3) Cum se diferențiază grupele de microorganisme și în ce constă mecanismul de reglare a răspunsului, ca să protejeze cât mai efectiv organismul de numeroși factori patogeni?

Sistemul imun este un organ difuz răspândit în majoritatea țesuturilor. Coordonatori ai ambelor tipuri de imunitate sunt limfocitele, aproximativ 2×10^{12} celule, 99% dintre ele fiind situate în organele productive, ganglioni limfatici, măduvă, timus, splină (fig.8.19).

Există 2 populații de limfocite: "T"- timodependente și "B"- bursodependente. Denumirile provin de la organele limfoide centrale respective – timus și măduva osoasă.

Se consideră că diferențierea limfocitelor "T" și "B" din celulele de origine e realizată de hormonii specifici: *timopectina și ubicuitina* – hormon polipeptidic izolat din toate țesuturile. În mecanismul de reglare este implicat AMPc. Morfologic, "T" limfocitele reprezintă sfere cu suprafețe netede și au foarte puține vilozități, pe când "B" limfocitele au numeroase vilozități. Durata supraviețuirii "T" celulei e de luni, ani, iar a "B" de zile, săptămâni. Locul de formare pentru ambele tipuri e măduva osoasă, pe când locul de diferențiere e timusul și organele limfoide periferice. Limfocitele "B" intră în acțiune spontan, pe când limfocitele "T" se includ mai tardiv.

Celulele plasmatiche constituie "B" limfocite mai mature, cu un reticul endoplasmatic granular foarte dezvoltat, ce posedă o morfologie caracteristică. "T" și "B" celulele diferă morfologic pronunțat numai după stimularea lor de către antigen.

Majoritatea limfocitelor "T" și "B" circulă permanent din sânge spre limfă și viceversa. Circulația permanentă determină contactul majorității limfocitelor cu antigenul și servește la distribuirea celulelor "T" și "B" activate în țesuturile limfoide ale corpului. Evident că în ganglionii limfatici celulele "T" și "B" spațial sunt separate în diferite zone: în ganglionii limfatici – "B" celule, în stratul paracortical – "T" celule.

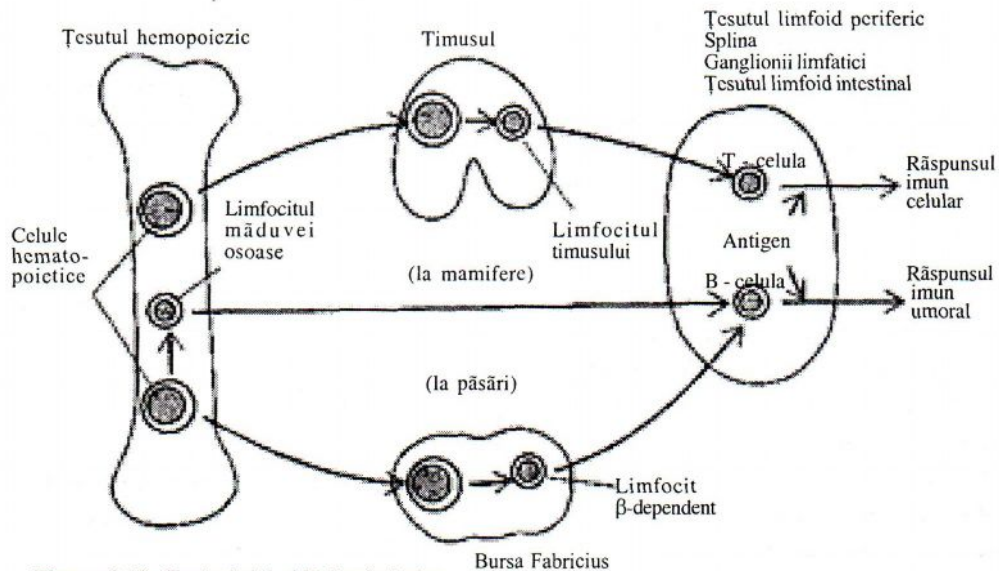


Figura 8.19. Evoluția T- și B-limfocitelor

Cea mai impresionantă proprietate a sistemului imun e capacitatea lui de a reacționa perfect selectiv la milioane de antigeni străini.

La ora actuală e acceptată teoria selecției clonale, care presupune că informația de structură pentru orice fel de anticorpi preexistă în genomul celulelor formatoare sau numai pentru unele dintre acestea (*clone*). Antigenul acționează ca depresor al mesajului genetic preexistent. Acest deziderat este confirmat prin investigații convingătoare. Dacă limfocitele animalului neimunizat se incubează în eprubetă cu unul din antigenii marcați A,B,C,G, apoi un procent foarte mic (<0,01%) de limfocite va fixa acest antigen. Aceasta înseamnă că foarte puține celule conduc receptori specifici spre A,B,C,G. O astfel de interpretare este argumentată prin următorul experiment: antigenul A este foarte radioactiv și orice celulă care îl fixează captează o doză letală. Celulele rămase nu sunt capabile să reacționeze la A antigen, însă reacționează normal la ceilalți antigeni.

Experimentele efectuate confirmă:

- 1) Limfocitele sunt predestinate reacției cu un anumit antigen, pînă la declanșarea acțiunii acestuia.
- 2) Limfocitele sunt posesoare ale receptorilor de la suprafață, legînd, de regulă, un antigen sau altul.

Majoritatea macromoleculor polizaharidelor, practic toate proteinele, pot servi ca antigeni. Secvențele de grupări chimice, interacționând cu receptorii limfocitelor sau cu locusul specific al moleculei de anticorpi, care propriu-zis realizează efectul imun, se numesc *determinant antigenic* sau *epitop*. Moleculele care se fixează în ambele cazuri, dar nu induc răspunsul imun, sunt denumite *haptene*. Ele devin antigeni perfecți, dacă se vor fixa de un suport macromolecular – proteina. Sunt determinate mai imunogene-immunodominante. Ele posedă un complet de determinante antigenice.

O determinantă poate activa mai multe clone cu receptori la suprafață, ce posedă o sensibilitate diferită. Rezultă un răspuns policlonal sau poate fi și oligoclonal (câteva). SI, la fel ca și sistemul nervos, posedă capacitatea de memorare. Imunitatea organismului e viabilă pe toată durata vieții la multe boli virotice.

De la primul contact cu antigenul rezultă un răspuns imun primar după o fază - lag de câteva zile și continuă conform schemei alăturate (fig.8.20).

Răspunsul imun secundar are o perioadă-lag mult mai scurtă, o reacție mai pronunțată și de o durată mai lungă. Răspunsul secundar confirmă păstrarea memoriei despre antigenul A, fiindcă la contactul cu un alt antigen-B reacția animalului va avea un caracter primar.

În țesuturile limfoide periferice ale animalului adult, populația "T" și "B" limfocite, conține concomitent celule la trei stadii de diferențiere: celule-precursor, celule de memorare, celule-efectoare. Unele dintre celulele -precursor, la contactul primar cu antigenul, se reproduc și se prefac în celule-efectoare (T sau B). Alte (T sau B) celule, celulele-precursor sunt stimulate, diferențiindu-se în celule de memorare. Acestea nefiind mesagere, ușor se transformă în celule-efectoare la o contactare repetată cu același antigen. Ultimele celule circulă permanent și pot supraviețui ani de zile, fără a se reproduce.

Cum anume SI distinge celulele improprii ? Una din posibilități constă în faptul că genele moștenite codifică receptorii anume pentru antigenii străini, dar nu pentru cei proprii. Așadar, sistemul imunitar e programat genetic să reacționeze la antigenii străini. Posibil că SI învață în perioada postnatală să nu reacționeze la antigenii săi.

Experimentele au confirmat concluzia că prezența permanentă a antigenilor străini, începând cu perioada în care sistemul imun încă nu e capabil de mesaj (este imatur), implică blocarea continuă a reacțiilor imune la antigenii străini. O atare stare de incapacitate indusă antigenospecifică precară la răspunsul imun se numește *toleranță imunologică dobândită*.

Cercetările efectuate în 1962 au confirmat că și *toleranța naturală imunologică* la propriile țesuturi nu e înăscută. Experimentele fine asupra hipofizei mormolocului au

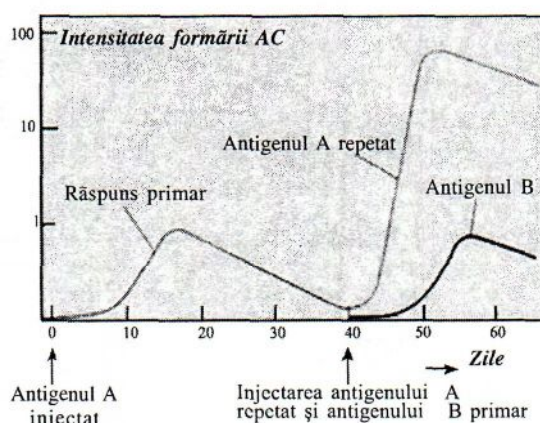


Figura 8.20. Răspunsul umoral primar și secundar indus de infuzia antigenului A și B

demonstrat că SI potențial e capabil să reacționeze la antigenii propriului organism, dar în procesul de dezvoltare învață a nu o face. Se elucidează că pentru menținerea toleranței naturale se reclamă prezența “proprieilor” antigeni. Dacă antigenii proprii sunt înlăturați, apoi și peste săptămîni, luni organismul va reacționa prin fenomene imunologice exprimate. Dereglarea toleranței la antigenii proprii conduce la o reacție a T și B limfocite, succedată de reacții autoimune responsabile pentru diferite maladii (fig.8.21).

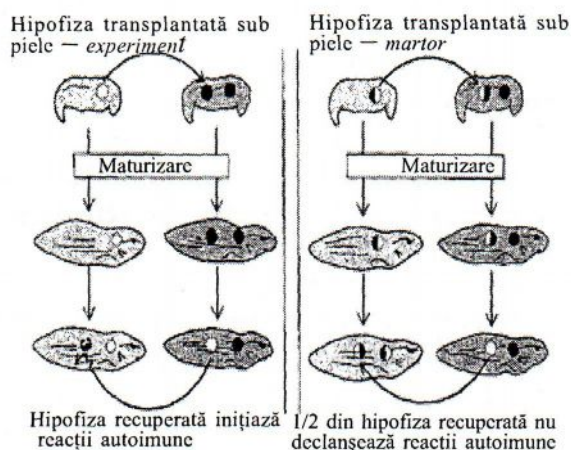


Figura 8.21. Schema experienței ce ilustrează că SI e capabil să interacționeze cu țesuturile organismului, dar în procesul dezvoltării «învață» să nu procedeze așa

Toleranța imunologică poate fi indusă și organismelor animale mature fără antigeni străini, însă e cu mult mai dificilă decât în perioada postnatală. E oportună administrarea antigenului în: 1) doze mici, repetate; 2) împreună cu imunodepresanți; 3) intravenos, după ultracentrifugarea antigenului. Animalul va reacționa normal la alți antigeni, ceea ce denotă că toleranța imunologică și memorarea imună sunt antigenospecifice.

Mecanismul funcționează perfect datorită faptului că în unele cazuri clonele de limfocite, ce ar reacționa cu acest antigen, sunt eliminate, în altele – ele supraviețuiesc, dar reacția la antigen este specific supresată de T-limfocitele corespunzătoare denumite *T celule-supresoare*.

Pentru ca substanța străină să reprezinte un antigen specific, ar trebui să posedे unele proprietăți (*condiții de antigenitate*):

- a) să aibă o structură chimică diferită a substanțelor similare din organismul receptor;
- b) să posedе un grad ridicat de complexitate structurală și dimensiune moleculară mare;
- c) să conlucreze cu unele grupări chimice ce conferă moleculei un grad major de stabilitate structurală, o configurație fixă (o anumită rigiditate);
- d) substanța să fie improprie organismului receptor;
- e) să provină dintr-o sursă taxonomic distanțată de animalul receptor.

Polizaharidele atestă capacități imunologice mai slabe decât proteinele, însă pot asigura reacții de specificitate determinate de:

- a) structura chimică a moleculei de antigen;
- b) natura chimică și orientarea spațială, cu poziții relativ libere ale grupărilor active în molecula antigenică;
- c) secvența elementelor componente ale moleculei polimerului (aminoacizi);
- d) gradul și modul de torsionare a polimerului;
- e) specificitatea asigurată de rolul izomeriei optice;
- f) izomeria de poziție, în special a poziției relativ libere a grupărilor funcționale, mai

ales ale aminoacidului C-terminal;

g) structurile specifice ale antigenilor, reprezentate prin zaharide, una din molecule fiind imunodominantă, situată de obicei la extremitatea lanțului poliozidic.

Antigenii au anumită *valență*, exprimată prin numărul de molecule de anticorpi, ce reacționează la o singură moleculă de antigen. Sunt dependenți de numărul determinanților antigenici ai unei molecule (între 5-15).

Unica funcție bine cunoscută a B-limfocitelor este producerea anticorpilor, cu o particularitate unică de a exista în milioane de tipuri, fiecare cu un situs deosebit pentru fixarea antigenului. Aceste proteine sunt denumite *imunoglobuline (Ig)* – o clasă fundamentală a proteinelor sanguine, reprezentând aproximativ 20% din proteina plasmatică sumară.

Toate moleculele de anticorpi sintetizate de o celulă-B au situs identic pentru fixarea antigenului. Primii anticorpi nu sunt secretați, dar se acumulează în membrana plasmatică, servind drept receptori pentru antigen. Fiecare B-celulă are aproximativ 10^5 asemenea molecule.

Antigenul fixat inițiază un lanț de fenomene, care implică proliferarea celulară și diferențierea celulelor, cu secretarea anticorpilor. Aceste celule au situs identic de fixare

a antigenului. Celulele B activate secrează anticorpi, finalizând diferențieri în celula plasmatică, care, la rândul ei, îi secrează cu o viteză de 2000 molecule pe secundă. Utilizând capacitatea de sinteză, nu mai sunt capabile de evoluare și diferențiere, lichidându-se la câteva zile după secretarea anticorpilor.

Proprietatea de protejare susținută de anticorpi constă nu numai în fixarea antigenului, dar și în alte funcții, cu ajutorul propriei codițe, ceea ce determină soarta antigenului fixat.

În studiul structural al anticorpilor, un rol deosebit îl joacă scindarea moleculei cu enzimele proteolitice (*papaina și pepsina*), formînd fragmente (fig.8.22).

Unitatea structurală de bază a moleculei anticorpului o formează 4 lanțuri polipeptidice identice – 2 “L” lanțuri ușoare și două grele “H”, fiind asociate

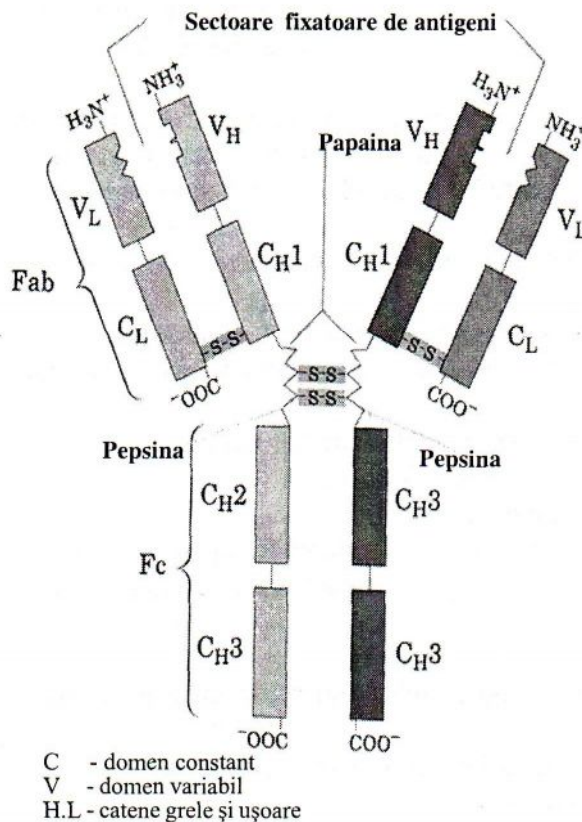


Figura 8.22. Structura imunoglobulinei G. Fragmentele la scindarea imunoglobulinei cu enzime proteolitice



Figura 8.23. Anticorprii tuturor claselor posedă H-catenă tipică, ce conferă regiunii Fc o anumită conformație

între ele prin interacțiuni necovalente și legături covalente (puncti disulfidice). Examinările scindării moleculelor respective cu enzime proteolitice (papaina și pepsina) au elucidat structura lor.

Lanțul greu "H" stabilește caracterul clasei de imunoglobuline, are masa moleculară ~ 50.000-70.000Da, e de natură glicopeptidică. Există 5 tipuri de lanțuri (de Ig) desemnate prin litere grecești (γ = Ig G; α = Ig A; μ = Ig M; δ = Ig D; ϵ = Ig E).

Diferențierea de natură a lanțului H este exprimată prin antigenitatea proprie fiecăruia, derivată de secvența aminoacidică în catenele respective (fig.8.23). Diferența de secvențe și dimensiuni ale lanțului "H" din fiecare clasă determină subclasele (4 Ig G; 2 pentru Ig A și 2 - Ig M). Lanțurile ușoare "L" există în două forme: de tipul K-(Kapa) și λ -(Lambda). Într-o moleculă de Ig, lanțurile ușoare aparțin unui singur tip. Niciodată ambele tipuri nu se întîlnesc în aceeași moleculă.

Ambele categorii de lanțuri (H și L) posedă în structura lor două genuri de regiuni – unele variabile (V) și altele constante (C), din punct de vedere al secvenței aminoacizilor ce intră în compoziția lor.

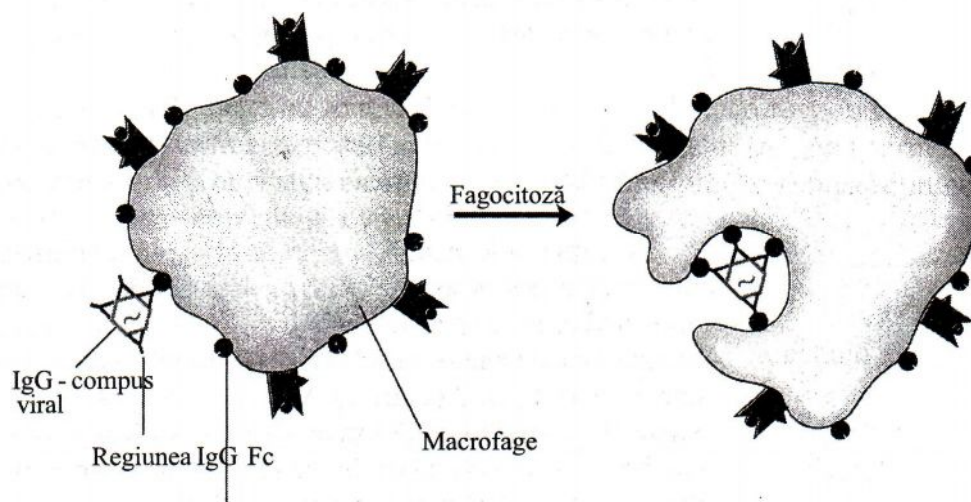
Modificările de secvență în regiunea constantă a lanțurilor ușoare determină apariția de subtipuri. Regiunile variabile ale ambelor lanțuri, posibil, diferă de secvența aminoacidică ce fixează subgrupele de imunoglobuline.

IgG, clasa de bază a imunoglobulinelor sanguine, aprox. 12 g/L, asigură răspunsul imun secundar. Regiunea Fc (cristalizabilă) se fixează de receptorul specific al celulei fagocitare, care în final înglobează și distruge microorganismele acoperite cu Ig G - anticorpi. Regiunea Fc se fixează de prima componentă a complementului, activîndu-l (fig.8.24). Această clasă de imunoglobuline e unică și posedă o capacitate transplacentară. Domeniile imunoglobulinelor îndeplinesc funcții distincte - V_H și V_L situsul de îmbinare cu antigenul; cele C mediază fixarea complementului și, posibil, controlează catabolizarea lor (Ig); posedă și situsuri de îmbinare cu receptorii celulari. Are o formă moleculară T în absența antigenului

și Y – în prezența acestuia (fig.8.25).

În fazele timpurii ale răspunsului imun primar în sânge predomină anticorprii IgM, care reprezintă o structură circulară pentamerică compusă din 5 unități cu 4 lanțuri fiecare, avînd 10 situsuri de fixare a antigenului (fig.8.26). Acești pentameri efectiv activează sistemul complementului. IgM e prima clasă de anticorpi produși de celulele B în evoluție. Acești anticorpi se încadrează în membrana plasmatică și devin receptori

pentru antigen; pre-B-celulă devine B limfocit și poate reacționa la antigen.



IgG Fc receptor

Figura 8.24. Fagocitoza complexului anticorp-viral de macrofage. Fc - receptorul ce fixează anticorpi

Foarte puține B-celule sunt activate pentru secreția *IgD*, care susțin rolul de receptori pentru antigeni. Concentrația lor crește considerabil la gravide, în timpul travaliului. Se creează impresia că acești receptori de pe limfocite ar putea servi drept stimulatori pentru divizarea și diferențierea celulelor indicate.

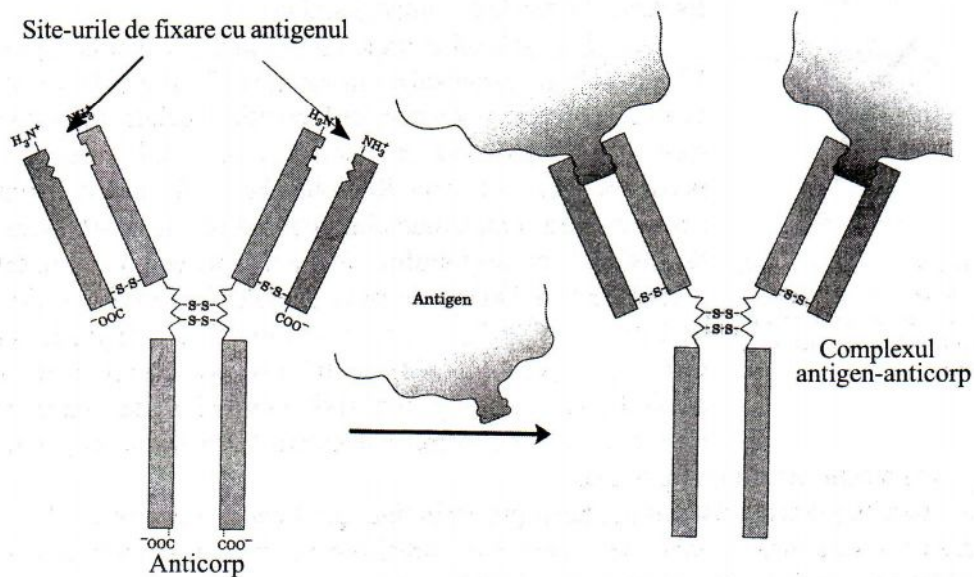


Figura 8.25. *IgG* fixează antigenul

IgA – clasa de bază a anticorpilor în secreții (lapte, salivă, lacrimi, secrețiile tractului respirator și intestinal), poate exista în forma de un monomer compus din 4 lanțuri, ca la *IgG*, sau reprezintă formă dimerică (93%) (fig.8.27). Dimerizarea se realizează prin intermediul unui polipeptid - J și al unei glicoproteine denumite *componentă secretorie*, pe care dimerii o capătă pe suprafața celulelor epiteliale, unde se și sintetizează. Ulterior, sunt transferate pe suprafața bazală, servind ca receptori pentru fixarea *IgA* din sânge. Această proteină facilitează transportul imun al globulinei și, posibil, protejează molecula *IgA* de digestia enzimelor proteolitice din secreții.

IgE sunt sintetizate de către plasmocite în întregul țesut limfoidal, dar mai ales în cel din mucoasă intestinală și cea a tractului respirator. Fixându-se rapid pe membranele mastocitelor și bazofilelor, determină degradarea lor și eliberarea de kinine, prostaglandine, histamină cu rol de mediator în hipersensibilitatea imediată. Se consideră că astmul bronșic are o asemenea patogenie. În

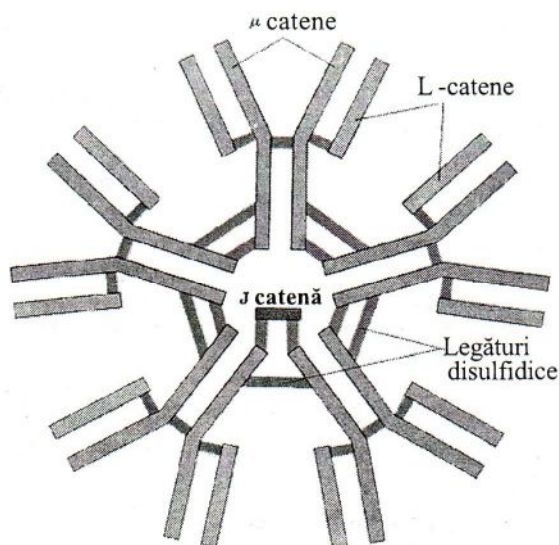


Figura 8.26. Pentamerul de *IgM*

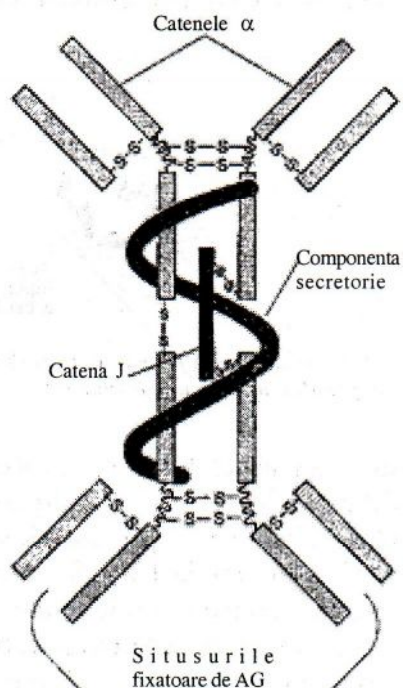


Figura 8.27. Structura moleculei dimerice de *IgA*

În molecula de *IgE* Fc-regiunea se leagă de receptorii specifici proteici de pe suprafața celulelor (mastocite) în țesuturi și de leucocitele bazofile din sânge, cu o compatibilitate mare (fig.8.28). *IgE* fixate devin receptori pentru antigeni, la legarea ultimilor aceste celule secreteză substanțe biologice active (histamina, serotonina), responsabile de hipersensibilitatea imediată de tip anafilactic.

Concentrațiile imunoglobulinelor din plasma umană pot fi reprezentate relativ: G = 1250 mg%; A = 210 mg%; M = 150mg%; D = 3mg%; E = 0,03mg%. Anticorpilor inițiază procesul de liză a microorganismelor prin fagocitoză, complement. S-a stabilit că celulele acoperite cu anticorpi pot fi distruse și de niște celule cu receptori ce identifică regiunea

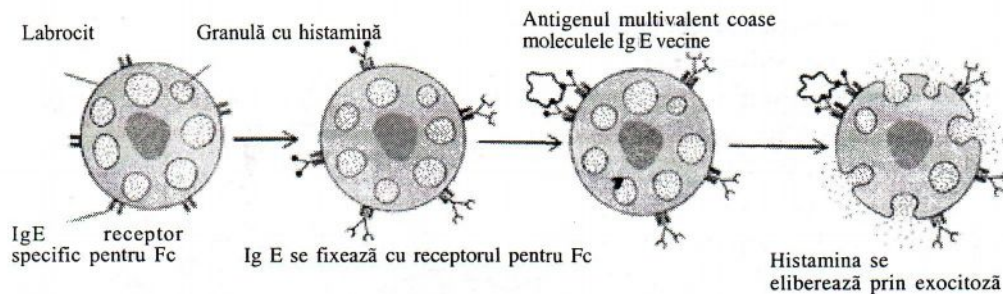


Figura 8.28. Labrocitele pasiv devin posesoare de receptori, ce leagă antigenul. IgE secretate de B-limfocite se fixează de receptori pe suprafața labrocitelor care recunosc regiunea Fc a anticorpilor

Fc a anticorpilor. Cele mai active dintre ele sunt denumite NK-celule-Natural Killer, se aseamăna cu limfocitele, dar nu sunt T sau B-celule. Mecanismul nu e elucidat complet.

Structura anticorpilor

S-a stabilit că fiecare (L și H) lanț al imunoglobulinelor constă din regiunea variabilă cu o lungime de aproximativ 110 resturi de aminoacizi la capătul N-terminal, urmată de o regiune constantă, cu aceeași lungime în L-lanț și de 3-4 ori mai mare în lanțul H. Fiecare lanț include domenii repetabile compacte în același mod: lanțul L posedă un domeniu în partea variabilă și unul în cea constantă; lanțul H - unul în V-regiune și 3-4 în constantă. Variabilitatea secvenței de aminoacizi în V-regiuni ale lanțurilor L și H e constrânsă de câteva regiuni hipervariabile, care sunt foarte apropiate spațial de unul din capetele moleculei și formează situsul de fixare a antigenului. Un astfel de situs are dimensiuni adecvate pentru contactarea cu antigenul determinat de mărimea valorii a 5-6 resturi de zahăr (fig.8.29).

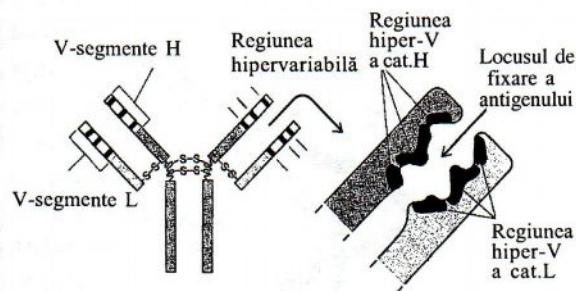


Figura 8.29. Schema ilustrează formarea locusului de fixare a antigenului în molecula de anticorpi

Analiza roentgenostructurală a confirmat structura spațială a Ig. Toate au aproape structură tridimensională similară. Fiecare domeniu reprezintă un cilindru cu dimensiunile 4x2,5x2,5 nm, aidoma unui "sandviș" compus din două straturi proteice – unul format din trei, altul din 4 segmente de lanț polipeptidic. Catenele fiecărui strat sunt antiparalele și astfel formează β -structura; 2 straturi sunt aproape paralele, jonționate printr-o legătură disulfidică. Regiunile hipervariabile sunt situate în trei anse hipervariabile și formează situsul de fixare a antigenului. S-a stabilit că regiunea variabilă are o structură rigidă conservativă, la unul din capete sunt fixate ansele hipervariabile. Numeroase site-uri de fixare se formează datorită modificărilor aminoacide în regiunile hipervariabile, fără modificări în conformația structurală necesară pentru funcționarea anticorpilor (fig.8.30).

Care sunt mecanismele de sinteză a anticorpilor? Investigațiile din ultimii ani au

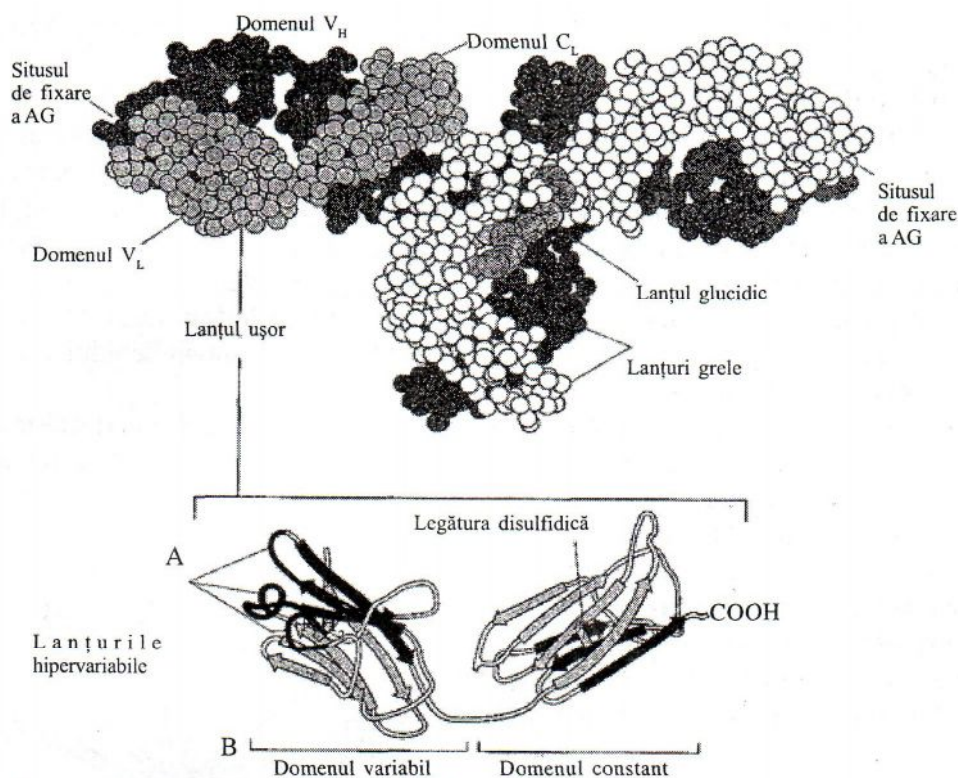


Figura 8.30. Structura spațială a moleculei IgG
A - fiecare rest de aminoacid e reprezentat prin bila mică;
B - aranjarea spațială a lanțului ușor (L). Ambele domenii sunt prezente în β structură.

demonstrat că fiecare tip de lanț al Ig - ușor (κ și λ) și greu este codificat de o grupă mare (pul) de gene utilizate la sinteza fiecărui lanț. Fiecare pul conține un număr diferit de V-gene localizate la sute de mii de nucleotide spre capătul 5'-terminal al DNA codificat. În procesul de dezvoltare a B-celulelor, fiecare dintre V-gene poate fi translocată în așa mod încât să se localizeze lângă C-gena. Numai după o astfel de restructurare e posibilă sintetizarea lanțului imunoglobulinei.

Pulul de gene ce codifică Kapa, Lambda și H- lanțul se situează în diferiți cromozomi și este foarte compus. Codificarea V-regiunii a L-lanțului comportă un mecanism foarte complicat, cu formarea unei mRNA, inclusiv o secvență de gene V, J, C.

Regiunea variabilă a H-lanț e codificată și mai dificil. Gena are un segment în plus D (diversity gene segment), numărul lor nu se știe precis (mai mult de zece la șoareci). Ca rezultat al unei serii de site-uri – recombinării specifice, D-segmentele contribuie la formarea unei V_H gene funcționale. Numărul de variații ale V_H e de 10 ori mai mare. Variația anticorpilor crește datorită recombinărilor somatice de coeziune a lanțurilor L și H, precum și a mutațiilor somatice, care nu numai că măresc variabilitatea anticorpilor, dar servesc și la restructurarea lor fină la răspunsul imun.

Comutarea sintezei de la forma imunoglobulinelor legate (sesile) la cele secretate (sanguine) e unica modificare ce poate avea loc în regiunea C a lanțurilor grele în evoluția B-celulelor. Toate B-celulele își inițiază activitatea, cu sinteza anticorpilor - Ig

M. Ulterior, multe dintre ele se comutează la elaborarea anticorpilor de altă clasă - G sau A, cu proprietăți biologice noi.

Sistemul complement

Acest sistem completează acțiunea anticorpilor specifici asupra celulelor străine. E principalul sistem efector, cu ajutorul căruia anticorpul protejează organismul vertebratelor de majoritatea infecțiilor bacteriene. Complementul, cu participarea anticorpilor, contribuie nu numai la distrugerea celulelor, dar și atrage focarul de infecție - fagocitele măresc capacitatea lor de a îngloba și a liza microorganismele.

Complementul e un sistem compus din proteine, ce include circa 20 de componente. Toate reprezintă proteine solubile, ce circulă în sânge sau în lichidul celular. Majoritatea lor manifestă stare inactivă.

Participantele la sistemul complement conlucrează prin intermediul unui lanț de reacții de activare în "cascadă". Se disting trei unități funcționale macromoleculare: unitatea de identificare și alarmă e macromolecula C_1 constituită din C_{1q} , C_{1r} , C_{1s} . C_{1q} - proteină majoră compusă din 6 fascicule în formă de lălea. Fiecare are câte un cap de proteină globulară și o coadă colagenoasă (fig.8.31).

Fiecare cap se fixează de regiunea C a anticorpilor G sau M numai în cazul în care celălalt capăt al moleculei de anticorpi corespunzătoare a fixat antigenul. Rezultă activarea lui C_{1q} și declanșarea fazei timpurii a cascadei proteolitice a căii clasice. Activarea comportă o aglomerație de antigeni și determinante străine pe suprafața microorganismelor.

Ulterior, $C_{1q} \rightarrow C_{1r} \rightarrow C_{1s} \rightarrow C_4$ se activează și se fixează de membrană, adăunând C_2 . Complexul C_{42} e numit C_3 convertază, care scindează C_3 cu formarea a 2 fragmente C_{3a} și C_{3b} . Ultimul se leagă rapid cu membrana - țintă lângă C_{42} , cu formarea complexului C_{423b} sau C_5 convertază clasică, care, la rândul său, scindează C_5 la C_{5a} și C_{5b} . Complexul format adăunează la C_6 . Ca rezultat, se inițiază asamblarea componentelor, cu formarea complexului de citoliză $C_7+C_8+C_9 \rightarrow C_{56789}$ (fig.8.32).

Unitatea de activare include componentele $C_{4,2,3}$ și ioni de Mg^{++} . În același timp, este activată și calea alternativă - un lanț de reacții cu legătura inversă pozitivă, ce amplifică elaborarea inițială de C_{3b} . Această cale poate fi activată și în lipsa anticorpilor de polizaharide situate în fragmentele celulare ale bacteriilor, drojdiilor. Se consideră că acest mecanism determină linia întâi de apărare contra infecțiilor, pînă la formarea răspunsului imun. Componentele principale sunt C_{3b} , factorul B și D.

Inițierea comportă adăunarea factorului B la C_{3b} fixat de membrană. Circulînd în sânge, factorul activ D scindează factorul fixat B, cu formarea unui fragment activ B_6 . În consecință, se formează C_3 convertaza căii alternative - $C_{3b}B_6$. C_3 - convertaza formează suplimentar C_{3b} . Cîteva molecule C_{3b} se fixează de membranele-țintă în apropiere

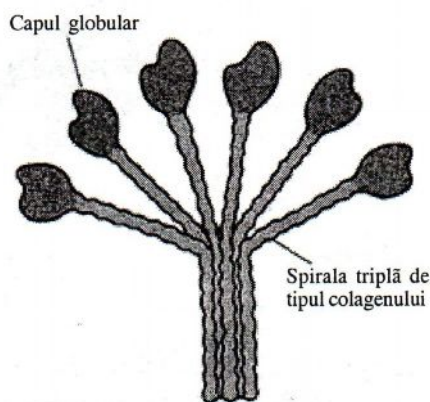


Figura 8.31. Schema structurală a C_{1q}

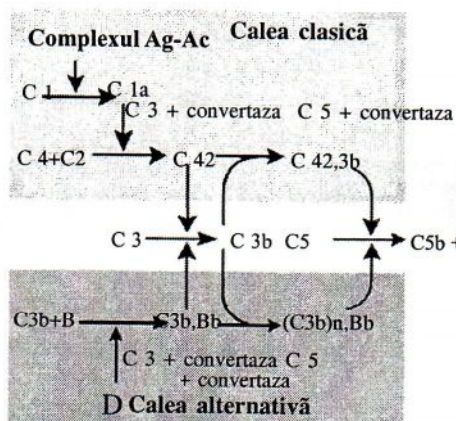


Figura 8.32. Schema formării C_3 și C_5 convertazei în căile clasice și alternative. Complexul alternativ se activează de subcomponenta 3b, fracțiuni polizaharidice membranare

rea $C_{3b}B_b$, cu formarea C_5 convertază a căii alternative, ce scindează C_5 , astfel inițiind asamblarea *complexului citolitic*. Pentru această cale sunt obligatorii ionii Mg^{++} , pentru calea clasică – ionii de Ca^{++} . C_{3b} din calea clasică automat activează cea alternativă. Polizaharidele membranare ale unor tipuri de microorganisme protejează moleculele C_{3b} fixate de membranele de degradare și, în consecință, pot activa calea alternativă.

C_{3b} posedă unele proprietăți deosebite:

1) Favorizează formarea proprie (C_{3b}) și, adăugând la C_3 - convertaza, formează C_5 - convertaza.

2) C_{3b} se fixează de receptorii proteici specifici pe macrofage și leucocite neutrofile, amplificând capacitatea acestor celule de a fagocita celula la care a adăugat C_{3b} . Adică, exercită un rol primordial de protecție în lipsa complexului citolitic. În cascada proteolitică a activării complementului se formează câteva fragmente proteice biologic active (C_{3a} , C_{4a} , C_{5a}), care stimulează secreția histaminei de către bazofile și labrocite; servesc ca substanțe hemotaxice pentru leucocitele neutre. Aceste substanțe sunt responsabile pentru reacția inflamatorie, însoțită de activarea complementului.

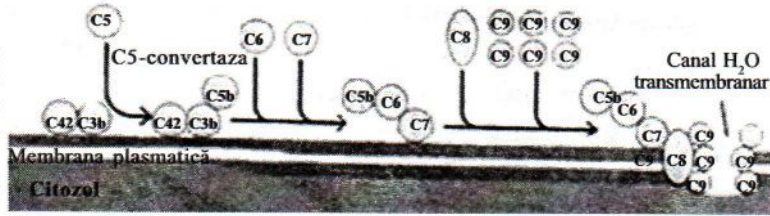
S-a stabilit că 2 complexe C_{56789} (b) (legate de membrană la locul de inițiere a activației complementului) formează un *complex major citolitic* de o masă egală cu 2 milioane Da. Complexul conferă membranei permeabilitate, destabilizând stratul bilipidic și formînd canale integrale, ce permit pătrunderea apei, cu tumefierea și liza celulei. Procesul e foarte intensiv. Un canal e capabil să distrugă celula, dezorganizarea membranelor plasmactice constituind factorul primordial (fig.8.33).

Cascada complementului se reglează astfel încît componentele active principale să fie rapid inactivate prin 2 metode:

1) Sîngele conține proteine specifice inhibitoare ce stăvillesc cascada, legînd sau scindînd unele componente îndată după activare (C_1);

2) Mecanismul e bazat pe instabilitatea unor componente active – dacă ele nu se leagă imediat cu un anumit component al lanțului sau cu membrana, rapid se inactivează (C_4 și C_3b). Perioada de înjumătățire e mai mică decît 0,1ms. De aceea, atacul complementului e limitat de suprafața membranei microorganismului și nu se răspîndește asupra celulelor normale ale organismului.

Figura 8.33. Schema asamblării componentelor tardive ale complementului cu formarea canalului transmembranar, compus din 12 molecule C, ale complexului citolitic



T-limfocitele și imunitatea celulară

Conțin la suprafață receptori antigenici specifici, natura biochimică a lor nefiind elucidată complet.

La activarea cu antigen, aceste celule se înmulțesc și se diferențiază în celule-efectoare responsabile de reacțiile imune celulare. Se atestă cel puțin trei reacții diferite:

- 1) afectează specific celulele străine sau proprii, infectate de virusi;
- 2) favorizează răspunsul limfocitelor T și B la antigen și pot activa macrofage;
- 3) conferă un efect supresor asupra T și B limfocitelor. Aceste funcții sunt determinate de diferite subpopulații de T-celule: *T-celule citotoxice (Tc)*, *T-celule helpere (Th-inductori)* și *T-celule supresoare (Ts)*.

Unele T-helpere reacționează la antigen, eliminând anumite substanțe care activează diferite leucocite și limfocite, denumite *limfokine* sau *interleukine* (mesager între leucocite). Acestea nu acceptă și nu interacționează cu antigenul.

Factorul perfect studiat și de o importanță majoră, ce inhibă migrarea macrofagelor, e *MIF (microphage inflammatory factor)* care stopează migrația lor și-i depozitează în regiunea unde-s activate T-celulele. Îi activează favorizând fagocitoza și liza – mecanism ce servește la protejarea de bacilul Koch. Acest efect stă la baza probei cu tuberculina intracutanată – *limfokininele* provoacă aglomerarea macrofagilor ce formează o tumefiere caracteristică – o reacție pozitivă. O altă limfokină, ce elimină numai un tip anumit de T-helpere, e *interleukina-2* – factorul de creștere a T-celulelor. El se fixează de receptori pe suprafața T-celulei activate de antigen și stimulează proliferația lor. Receptorul e compus din două lanțuri polipeptidice – cel mare cu o masă moleculară de 75 kDa și cel mic – 55 kDa (fig.8.34). Fiecare lanț se fixează de molecula interleukinei-2. Interacțiunea cu

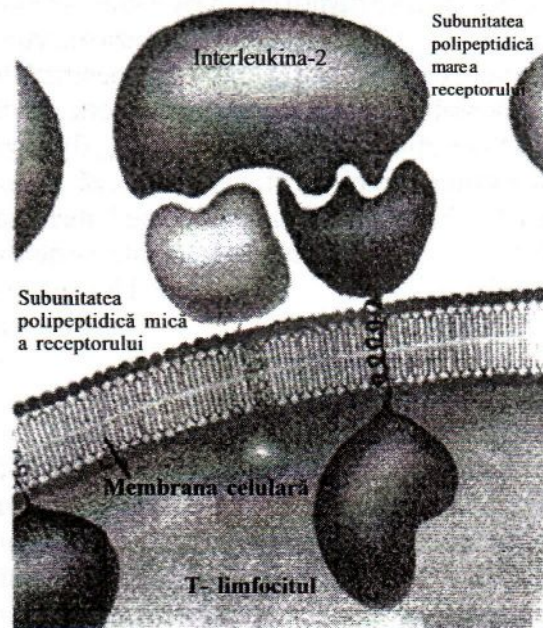


Figura 8.34. Receptorul la interleukina-2

catena mare semnaleză divizarea celulei. Proliferarea T-limfocitelor poate fi redată astfel: macrofage, înglobând antigenul, îl prezintă pe suprafața sa, unde antigenul va contacta cu T-celulele specifice, activându-le. Stimulate de antigen, T-limfocitele secreteză *interleukina-2*. Astfel, pe suprafața lor se formează receptori specifici. Fixarea interleukinei-2 devine semnal pentru divizarea celulei. În final, apar T-celule - fiice, ce reacționează la același antigen (fig.8.35).

Clona celulelor antigenospecifice identice va evolua atâta timp cât, grație activității sistemului imun, va dispărea antigenul din organism.

Proliferarea clonei specifice se stopează, însă T-celulele antigenospecifice rămase formează populația de memorare a sistemului imun.

T-limfocitele reprezintă un tip unic de celule stimulate de interleukina-2. S-a constatat că celulele cu NK activitate (natural Killer) sunt stimulate de interleukina-2. Aceste celule reprezintă până la 10% din numărul total de limfocite circulante. Se consideră că ele participă la protecția imună contra celulelor cancerigene. De altfel, ele determină și reacția primară a organismului la virus. Spre deosebire de T-limfocite, NK-celulele nu posedă receptori antigenici și, posibil, există permanent în stare activă. S-a constatat că în NK-celule porțiunea mare a receptorului se sintetizează încontinuu la intervenția interleukinei-2. Dacă cultura în permanență va conține antigen și interleukina-2, T-celulele se vor reproduce încontinuu. Anume astfel se elaborează linii pure de T-celule de toate tipurile.

T-supresoarele funcționează numai în cazul în care sunt permanent stimulate de T-helpere, care, la rândul lor, sunt inhibate de supresor – autoreglarea prin retroinhibiție. T-supresoarele provoacă toleranță la diferiți antigeni (insensibilitate).

Unul din mecanismele ce determină interacțiunea T-celulelor reglatoare cu B-celule sau alte T constă în identificarea antigenului impropriu fixat pe suprafața celulei-țintă.

Limfocitele transmit semnalele prin secreția unor molecule specifice ce acționează la distanțe relativ mari. Din T-limfocite au fost izolate proteine reglatoare solubile – *factorii Helper și factorii supresori, factori cu proprietăți specifice antigenice*, la fel ca și celulele ce le secreteză. E posibil că ei reprezintă receptori membrano-fixatori,

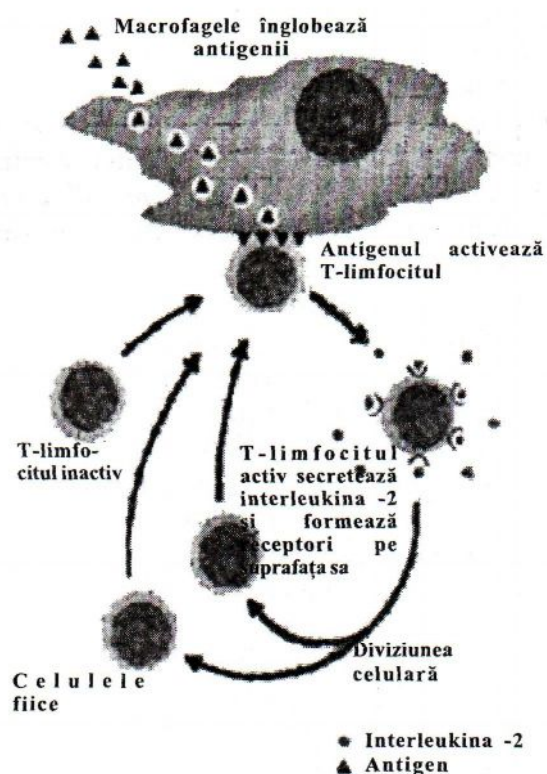


Figura 8.35. Schema proliferării T-limfocitelor

desprinși de la celula T, care ar reacționa specific cu celulele B, inducând în descendența acestora sinteza de anticorpi specifici.

Reacțiile la transplant reflectă o ripostă dată variantelor de antigeni străini de pe suprafața celulară, fiind denumite *antigeni ai histocompatibilității*. Dintre aceștia, o importanță primordială o are familia de antigeni codificată de un complex de gene, denumit *complexul de histocompatibilitate majoră* (MHC).

Antigenii acestui complex posedă unele particularități:

1) Ocupă un loc prioritar printre antigenii-țintă după rolul acestora în reacțiile T-celulare ale transplantului.

2) Acești MHC-antigeni străini acceptă un procent mare de T-limfocite (5-10% de T-celule), pe când la un antigen obișnuit reacționează mai puțin de 0,1% de T-celule.

Se evidențiază două clase de MHC antigeni: la oameni – numite și *HLA* (*Human-leukocyte-antigen*) – au fost descoperite primar în leucocite. Ambele clase (1 și 2) denotă un complex de glicoproteine ale suprafeței celulare (fig.8.36 a,b,c). La clasa I reacționează celulele T-citotoxice, pe când T-helperile – la glicoproteinele străine de clasa II. S-a stabilit că acești antigeni, care stimulează două subpopulații diferite de T-celule, au funcții diferite.

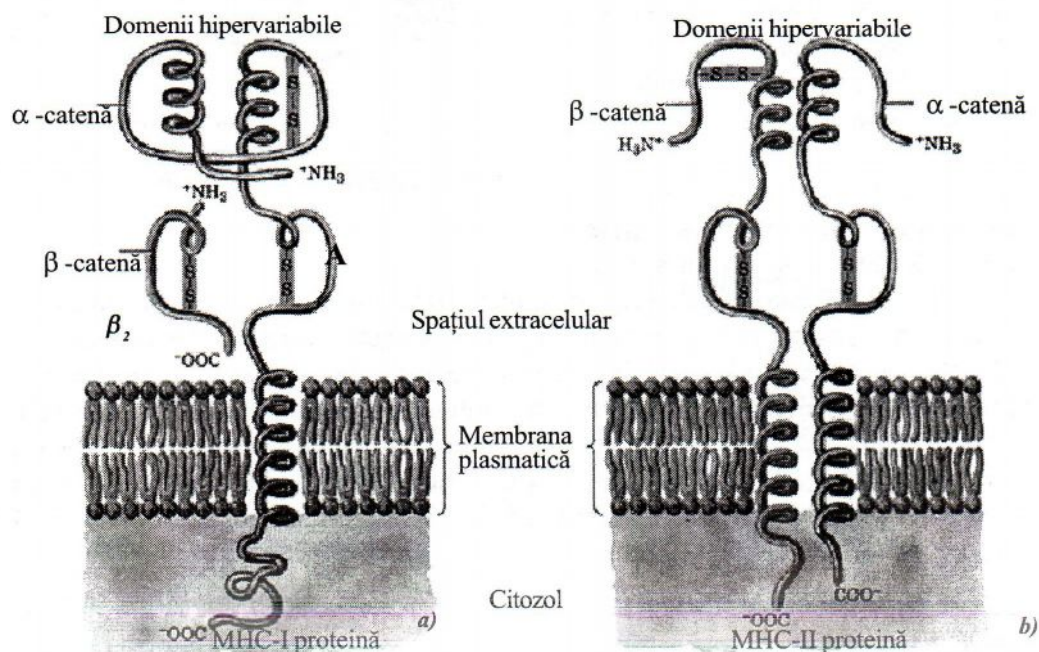


Figura 8.36. MHC glicoproteine. Molecula MHC-I e necovalent fixată cu β_2 -microglobulină, care-i omoloagă cu domeniul imunoglobulinelor și nu e codificată în MHC. Domeniul A de asemenea e omolog cu cel din imunoglobuline.

Glicoproteinele MHC ale clasei I au proprietăți anumite:

1) Antigenii sunt situați pe suprafața majorității celulelor somatice, care posedă nucleu și reprezintă pînă la 1% din proteinele membranei plasmatică (5×10^5 molecule la celulă).

2) Sunt asociați necovalent cu o proteină mică – β_2 -microglobulină codificată de o genă, localizată în alt cromozom – proteină omoloagă cu un domeniu de imunoglobuline, ce indică asupra legăturii evoluționiste între aceste proteine.

3) Locusurile ce modifică aceste glicoproteine sunt cele mai polimorfe dintre toate cele cunoscute pînă azi, la animalele vertebrate superioare. În fiecare locus al fiecărei specii există un număr mare de alele (forme alternative ale uneia și aceleiași gene).

Varietatea MHC diferă de varietatea anticorpilor prin natura lor. Specia conține sute de glicoproteine, însă individul moștenește ereditar cîte o alelă a fiecărui locus de la fiecare din părinți și de aceea acest individ are maximum 2 forme de glicoproteine respective, pe cînd anticorpii – milioane.

Antigenii *MHC-II* nu se propagă pe larg, fiind caracteristici numai unor celule: majoritatea B-limfocitelor, unele T-limfocite, macrofage sau analogii lor. Se compun din două lanțuri polipeptidice fixate necovalent (α - 33000 Da și β - 28000 Da), integrate în membrană și glicozilate. Majoritatea T-limfocitelor identifică antigenii de la suprafața celulelor doar atunci cînd aceștia sunt asociați cu MHC glicoproteine proprii. Astfel de proprietate a T-limfocitelor e denumită *recunoașterea asociativă a MHC*.

Eventualul fenomen incită atenția T-limfocitelor și o canalizează spre suprafețele celulare, la care fiecare categorie de antigeni emite răspuns imun specific.

Antigenii virali se asociază numai cu MHC-I și activează T-limfocitele citotoxice (virusii, practic, atacă toate celulele somatice cu nucleu). Antigenii bacterieni se fixează de MHC-II, stumulînd T-helperele ce activează B-celulele și macrofage, apoi amplifică fagocitoza, cu implicarea complementului.

Deocamdată, mecanismele moleculare de identificare nu sunt descoperite. Sunt înregistrate doar date indirecte, care confirmă că unele T-helpere identifică fragmente de macromolecule străine dege-

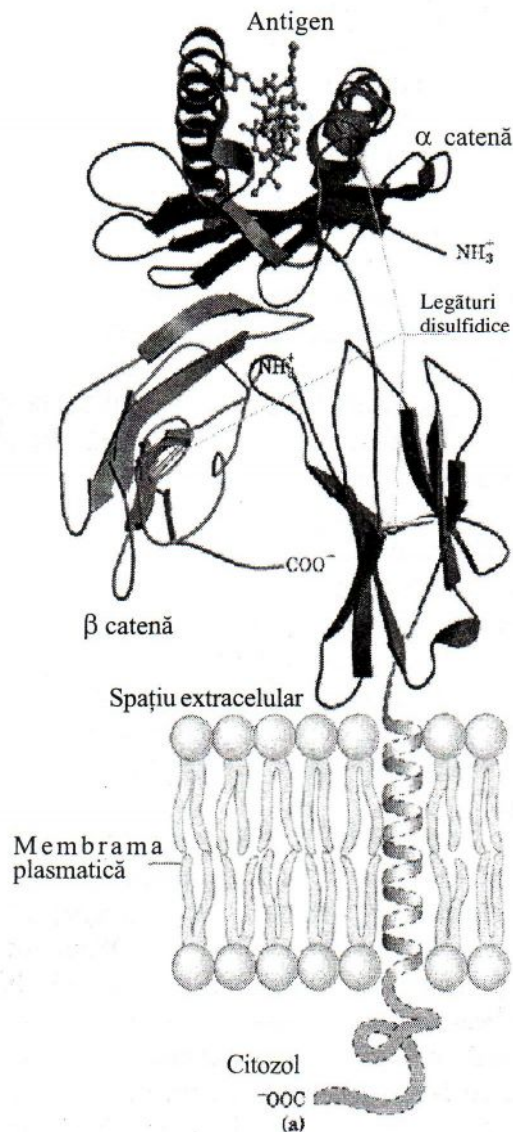


Figura 8.36c. Structura MHC I proteinei umane.

nerate, fixate de glicoproteinele MHC-II și, ca rezultat, se activează T-helperele. T-celula activă identifică un complex analog de determinare antigenică cu MHC-II pe suprafața B-celulei și o activează.

Nici mecanismul de identificare a T-celulei și, simultan, a antigenului străin, precum și a glicoproteinelor MHC, nu e limpede. Au T-celulele un receptor sau doi, diferiți?

O sensibilitate deosebită a T-celulelor la moleculele străine de MHC în transplant elucidează faptul că ele pot identifica antigenii străini numai în asociație cu glicoproteinele MHC proprii. Posibil că multe T-celule reacționează cu glicoproteinele MHC străine din cauza asemănării complexelor moleculelor MHC proprii, cu fragmentele de antigeni străini. Ipoteza precum că glicoproteinele MHC se asociază cu antigenii străini și îi prezintă pe aceștia T-celulelor explică polimorfismul deosebit al moleculelor de MHC. În procesul evolutiv s-a creat varietatea mare de molecule MHC în populații capabile să fixeze modificările antigenilor în microorganisme.

Răspuns imun la infecția virală

Un nou antigen este des vestitorul unui proces infecțios – un semnal pentru sistemul imun – că un virus sau alt parazit ar putea să se dezvolte rapid în organism. Puținele T și B celule care posedă receptori sau anticorpi și pot lega antigenul trebuie să fie rapid și selectiv propagate ca să înlăture infecția. O infecție virală ipotetică este ilustrată în figura 8.37.

Când un virus infectează o celulă, el profită de funcțiile și structurile ei, ca să replice acidul nucleic propriu și să producă proteinele virale. Aflându-se în interiorul celulei, macromoleculele virale sunt relativ inaccesibile pentru anticorpii sistemului imun umoral.

Totuși, unele proteine din clasa MHC -I se vor deplasa spre suprafața celulei infectate, vor prezenta fragmente peptidice din proteinele virale, care apoi pot fi recunoscute de către T_c limfocite. Virușii maturi devin vulnerabili față de sistemul imun umoral când sunt eliberați de celulele infectate și sunt prezenți pentru un timp în mediul extracelular. Unii sunt apoi ingerați de macrofage, care ingerează doar acei antigeni care sunt recunoscuți de către anticorpii produși de anumite B-celule. Fragmentele de peptide virale vor fi prezentate pe suprafața macrofagelor și a B-celulelor, fixate de proteinele MHC-II. Antigenele peptidice vor declanșa un răspuns multicomponent ce antrenează celule B, T_c și T_H.

Complexele protein-peptid MHC-I de pe celulele infectate sunt recunoscute ca străine și sunt fixate de receptorii T-celulelor ce au specificitate respectivă. Receptorii T-celulelor răspund doar la antigenii peptidici legați cu proteinele MHC-I. Celulele T_c posedă un receptor adițional CD8, numit *coreceptor*, care intensifică interacțiunea receptorilor T celulelor cu proteinele MHC. Celulele T_c activează cu celule T-killer și lizează celulele infectate cu viruși. Moartea celulei este cauzată de mai multe mecanisme, unele neînțelese. Un mecanism implică eliberarea *perforinei* – proteină ce se leagă și agreghează la membranele plasmactice a celulei-țintă, formând pori care distrug capacitatea celulei de a regla mediul intern. Celulele T_c de asemenea induc *apoptoza*, în care celulele complexate la T_c suferă modificări metabolice ce conduc la emisia celulei.

Celulele T_c cu specificitate adecvată trebuie să prolifereze selectiv, dacă e prezent un număr mare de celule infectate cu viruși. În acest scop, celulele T_c se fixează la celula

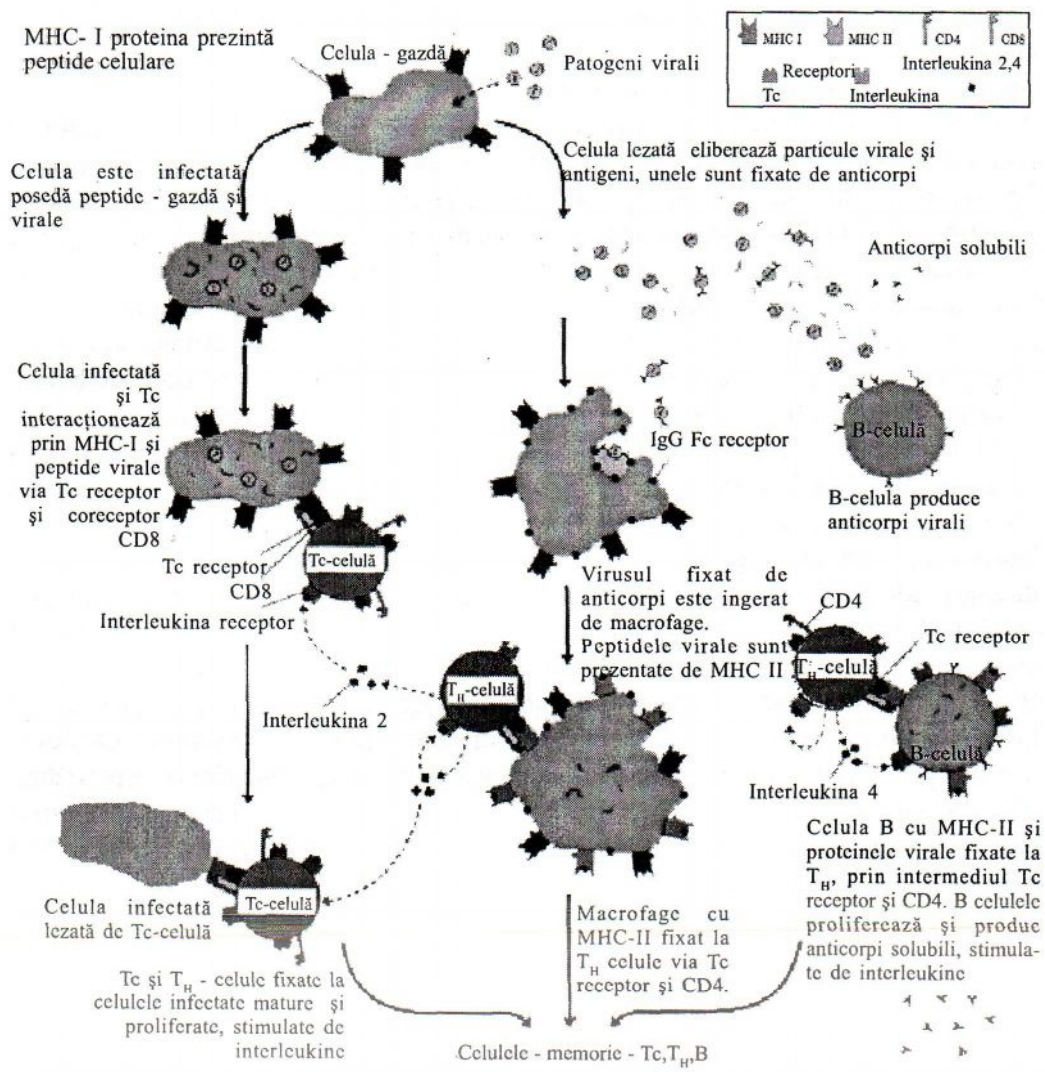


Figura 8.37. Răspuns imun posibil la infecția virală

infectată care generează receptori celulari la suprafață pentru proteinele de semnalare numite *interleukine*. *Interleukinele* secretate de către o varietate de celule stimulează proliferarea doar a celulelor B și T purtătoare de receptori respectivi. Celule ale sistemului imun ce proliferază și răspund la antigeni sunt puține. Procesul de generare a unei populații de celule prin reproducere specială este numită *selecție clonală*.

Peptidele fixate la proteinele MHC-II și prezentate pe suprafețele macrofagelor și B-limfocitelor sunt legate similar de receptorii specifici ai T_H -celulelor. Ultimele, de asemenea posedă un coreceptor numit CD4, care stimulează interacțiunile cu receptorii T-celulelor. Această interacțiune în asociere cu semnalele moleculare secundare, care sunt identificate curent, activează T_H -celulele. O subpopulație de T_H -celule activate

secretează o proteină de semnalare mică – *interleukina 2*, care stimulează proliferarea celulelor. Tc și T_H-celulele au receptori corespunzători. În final, sporește esențial numărul celulelor sistemului imun, capabile să recunoască și să răspundă la antigeni.

O altă subpopulație de T_H-celule activate fixate la macrofage și B- limfocite secretează *interleukina 4* care intensifică proliferarea B celulelor ce recunosc antigenul. Proliferarea celulelor B, Tc și T_H continuă atâta timp cât antigenul respectiv este prezent. Celulele B proliferative promovează distrugerea virușilor și/sau a celulelor bacteriene. În primul rând, ele secretează o cantitate mare de anticorpi solubili care se leagă cu antigenul. Acești anticorpi fixați activează un sistem celular complex compus din 20 proteine, numit *complement*. Acest sistem completează și stimulează acțiunea anticorpilor. Proteinele sistemului distrug învelișul multor viruși sau infecții bacteriene, produc găuri în pereții celulari, cauzând tumefierea și liza prin *șoc osmotic*.

Spre deosebire de T-celule, B-celulele nu suferă selecție în timus ca să elimine anticorpi ce recunosc proteinele proprii. Oricum, B-celulele nu contribuie semnificativ la răspunsul imun, dacă nu sunt stimulate de către T_H-celule. Celulele T_H participă doar indirect în liza celulelor infectate și agenților patogeni, rolul lor este critic în răspunsul imun. Aceasta devine evident la pandemiile provocate de HIV-viruși. Ținta infecției HIV sunt T_H-celulele. Eliminarea acestor celule degenează întregul sistem imunitar. O dată ce antigenul este epuizat, celulele imune activate mor prin *apoptoză*. Oricum, puține celule B și T stimulate se maturizează în *celulele memoriei*. Acestea sunt celule cu o durată lungă a vieții, care nu participă direct la răspunsul imun primar. În schimb, ele devin rezidenți permanenți ai sîngelui capabil să răspundă la reapariția antigenilor corespunzători. Celulele memoriei cînd sunt ulterior provocate de către antigen pot intensifica *răspunsul imun secundar* din cauza expansiunii clonate anterioare. Prin acest mecanism, vertebratele o dată expuse la virus sau alt agent patogen pot răspunde rapid la o intervenție nouă. Asta este temelia *imunității de lungă durată*, oferită de către vaccine, și a *imunității naturale* la infecțiile repetate de către aceeași specie de viruși.

Superantigenii sunt proteine care conferă sistemului imun istovire, autodistrugere. Aceste proteine sunt capabile să activeze fiecare a cincea T-limfocit (normal 1 din 10000), majoritatea cărora sunt inutile în lupta cu infecțiile obișnuite. De asemenea, sunt în stare să provoace un atac autoimun, cu un efect contrar. Reprezentantă a impactului e grupa de proteine –*enterotoxinele stafilococe*, provocatoare ale *sindromului de șoc toxic*.

Numeroși indici pledează pentru concepția că la baza efectului patogen al enterotoxinelor stă capacitatea lor de a stimula formarea *interleukinei-2* în cantități enorme.

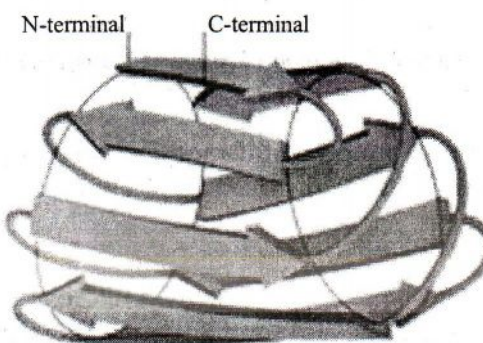


Figura 8.38. Forma cilindrică e caracteristică superantigenilor *S.aureus*. Sunt prezentate fragmentele de β -structură. Predominarea β -structurii exponează molecula proteică în mediu pentru o interacțiune majoră cu alte molecule

Studiile recente confirmă că enterotoxinele reprezintă proteine cu dimensiuni mijlocii și conținut mare de aminoacizi hidrofilii. Majoritatea moleculelor au β -structură. Există însă și segmente de α -spirală – moleculă relativă necompactă (fig.8.38).

Enterotoxinele se comportă ca antigeni obișnuiți, dar au și unele particularități distinctive. Pentru ca T-limfocitul helper să accepte un antigen proteic obișnuit, trebuie să fie supus procesingului în macrofage sau în alte celule ce îi reprezintă. Aceste celule, înglobând molecula de antigen, o scindează în peptide mici, ce sunt expuse pe suprafața celulară, în complex cu proteinele din MHC-II. Peptida e plasată în molecula MHC conform structurii sale. Apoi antigenul expus se leagă cu un număr mic de T-helpere ce posedă receptori specifici pentru peptide concrete.

Enterotoxinele, spre deosebire de T-helpere, se fixează de moleculele MHC direct, fără perioada de înglobare și transformare: T-limfocitele sunt capabile să interacționeze cu toxinele intacte. Molecula T-receptor celular, compusă din α și β catene polipeptidice, are fragmente constante și variabile după componența aminoacidică (fig.8.39).

Se consideră că enterotoxinele se fixează de V-fragmente în β -lanț în acea porțiune care nu participă la legarea antigenului obișnuit. Fiecare endotoxină manifestă afinitate

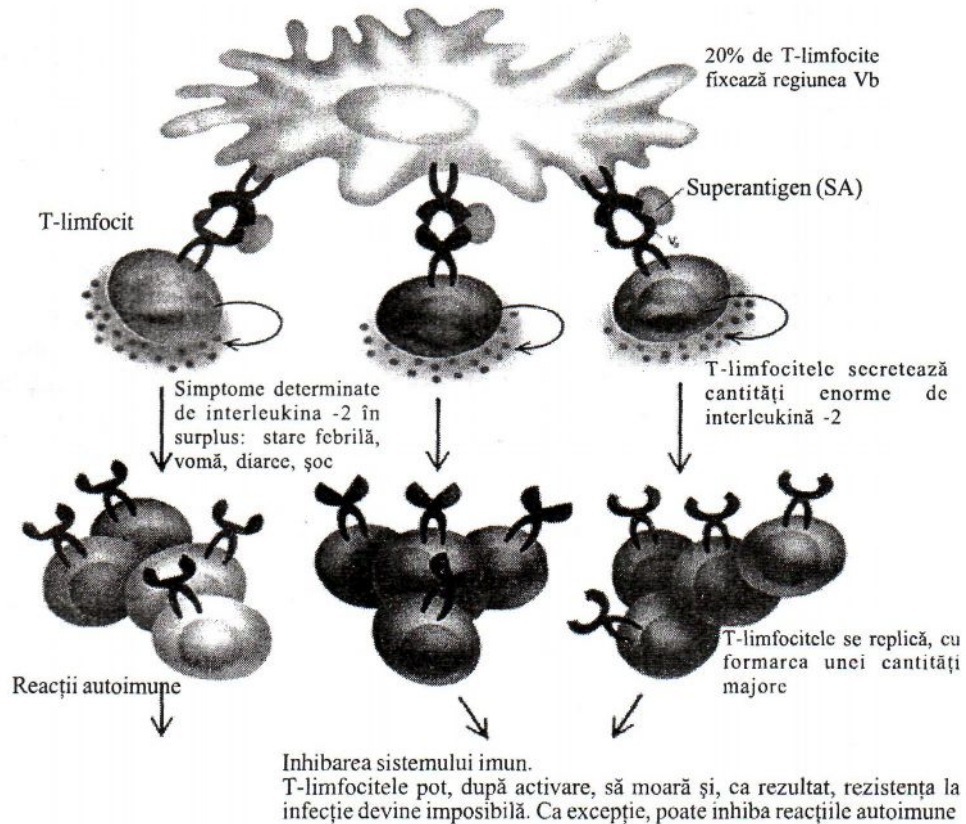


Figura 8.39. Răspuns imun la superantigeni

față de un tip anumit V-fragment. S-a constatat că organismul omului conține mai mult de 30 tipuri de V-segmente, ceea ce oferă posibilitate enterotoxinelor să interacționeze cu o cantitate mare de celule.

Savanții consideră că *superantigenii* au un rol deosebit la *imunodeficiență* pe fundalul cancerului și SIDA. Deocamdată, nu poate fi ignorat și efectul negativ al *superantigenilor* asupra B-limfocitelor.

Investigațiile la obiect au permis concluzionarea că, utilizând diferite fragmente peptidice cu proprietăți diferite, e posibilă elaborarea unor preparate medicinale, în baza superantigenilor, pentru corecția sistemului imun.

Sistemul imun protejează organismul uman de tumori de natură virotică. Imunitatea contra tumorilor induse de viruși nu se deosebește cu nimic de imunitatea contra altor infecții virale. *Tumorile* pot fi lichidate de macrofage sau de celulele-Killer naturale, celule nu prea mari, similare cu limfocitele. Spontan și relativ nespecific, ele distrug efectiv celulele tumorale. Celulele date nu necesită ca propria lor celulă-țintă să fie acoperită cu anticorpi.

Cele reflectate se referă, în special, la considerentul de apreciere a sistemului imun drept unic printre alte sisteme.