



**Anticorpos e Imunoglobulinas:
propriedades e estrutura básica da
molécula do anticorpo.**

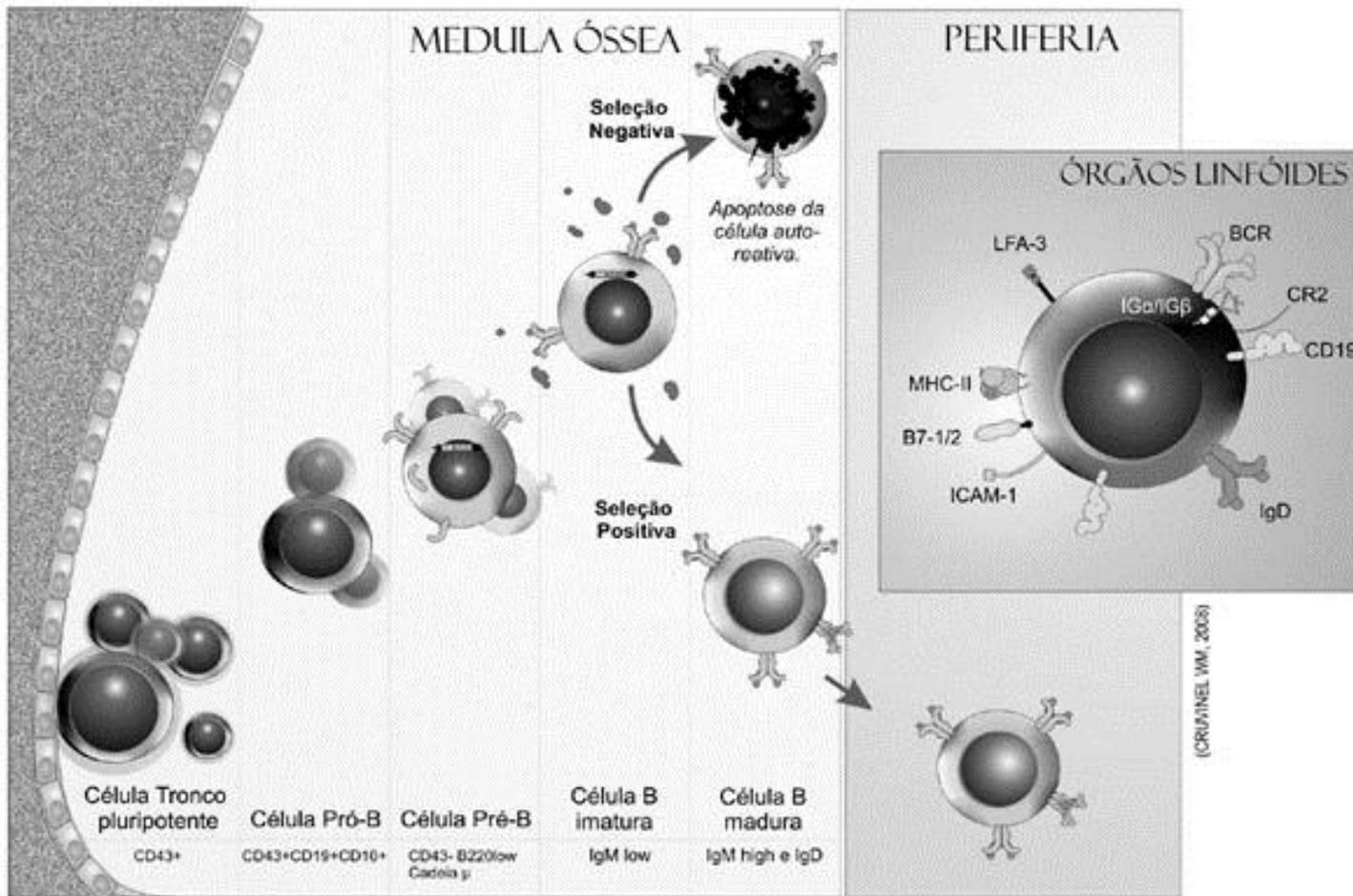
**Principais propriedade físico-químicas
e biológicas das moléculas de
anticorpo**

Priscila Diniz Lopes

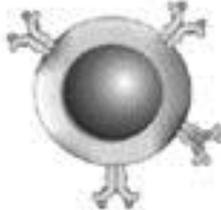
Doutoranda em Medicina Veterinária, área de
concentração Patologia Animal

Março/2015

LINFÓCITO B



- Células que falham na expressão do BCR são eliminadas e células que reconhecem proteínas próprias com elevada afinidade são estimuladas a sofrer morte apoptótica (seleção negativa). Na parte inferior da figura estão esquematizados os estágios sequenciais no processo de maturação do LB, cada qual caracterizado pela expressão gênica de marcadores de superfície e imunoglobulinas

MEDULA ÓSSEA				PERIFERIA	
					
Célula Pró-B	Célula Pré-B I	Célula Pré-B II	Célula B imatura	Célula B madura	Plasmócito
CD34 TdT	CD34 TdT CD10 ^{Bright} CD19	CD34 (TdT) CD10 CD19 CD20 CD22 CD45 Cyl μ	CD10 CD19 CD20 CD22 CD45 ^{Bright} Cyl μ SmlgM	CD19 CD20 CD22 ^{Bright} CD45 ^{Bright} SmlgM	CD19 CD20 CD45 Cyl μ CD38 CD138 CD56 ^{Low}

- Marcadores imunofenotípicos do desenvolvimento normal da célula B em diferentes estágios de maturação



LINFÓCITO B

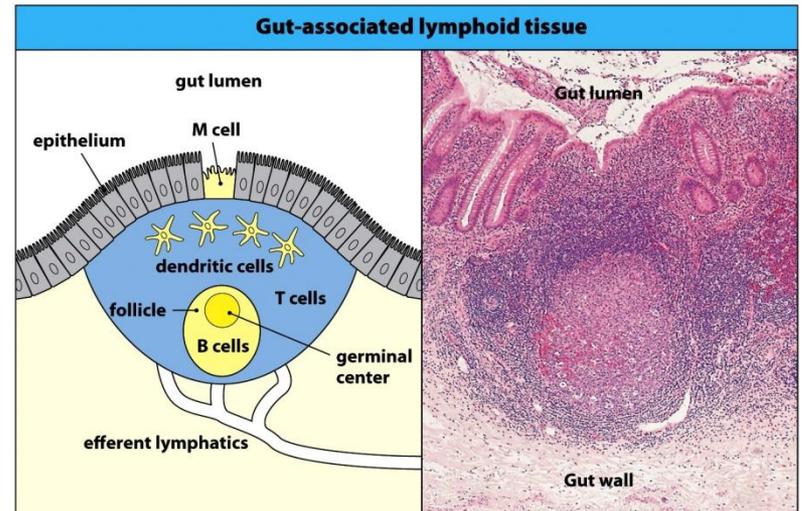
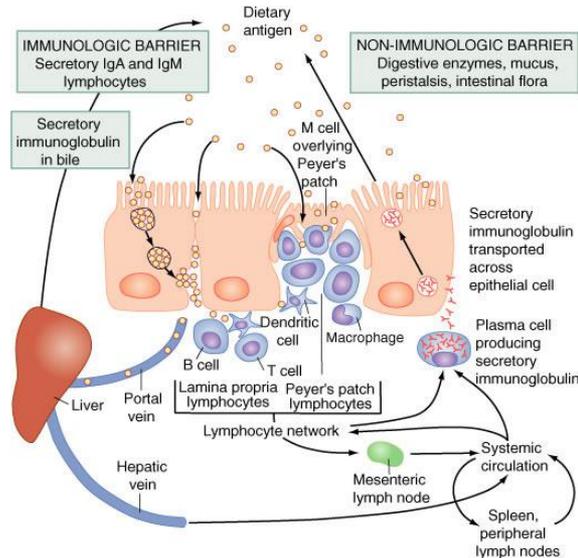
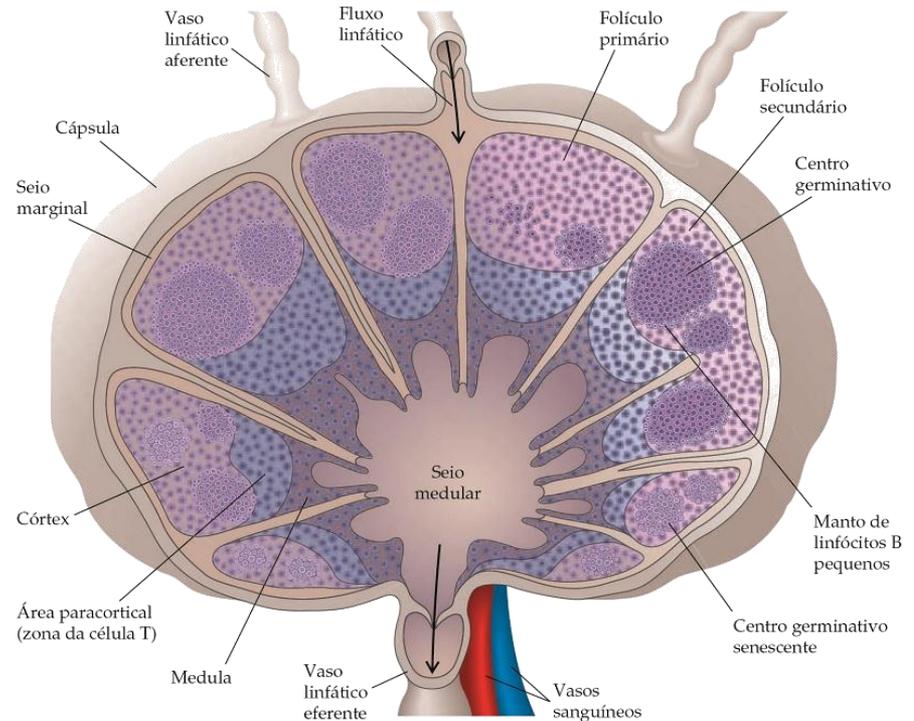
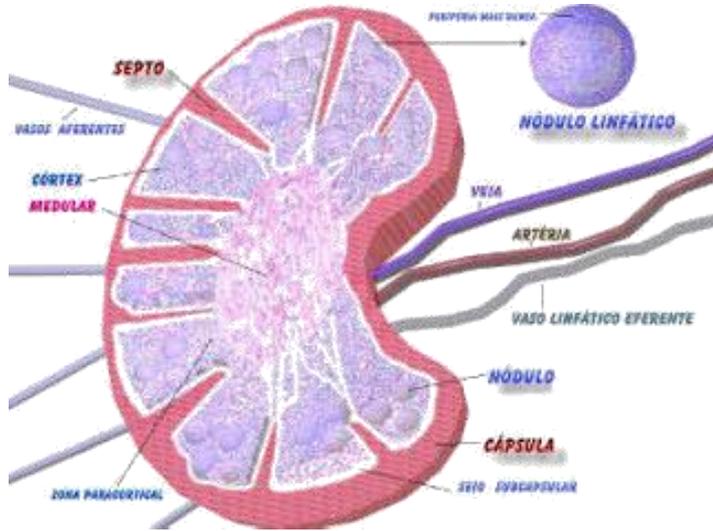


Figure 1.25 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

O RECEPTOR DE ANTÍGENO DOS LINFÓCITOS B

- BCR: receptor de antígeno
- Composto por múltiplas cadeias peptídicas
- Dividido em componentes de ligação ao antígeno e de sinalização
- Anticorpos: BCRs solúveis, secretados nos fluidos corpóreos

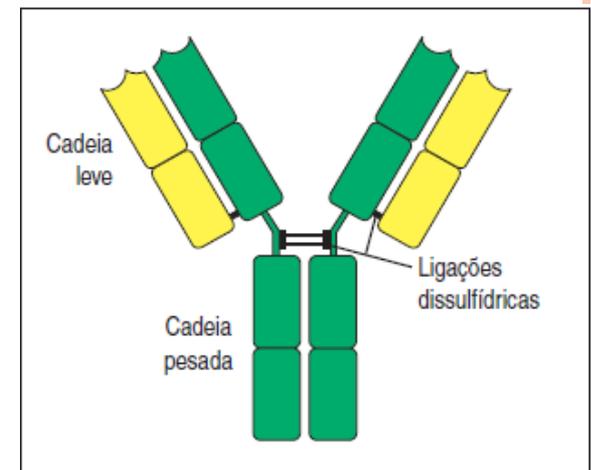
IMUNOGLOBULINAS

- Pequena porção da carboxila terminal da região C da cadeia pesada
- Carboxiterminal é uma sequência hidrofóbica que ancora as moléculas à membrana, e no anticorpo é uma sequência hidrofílica que permite a secreção



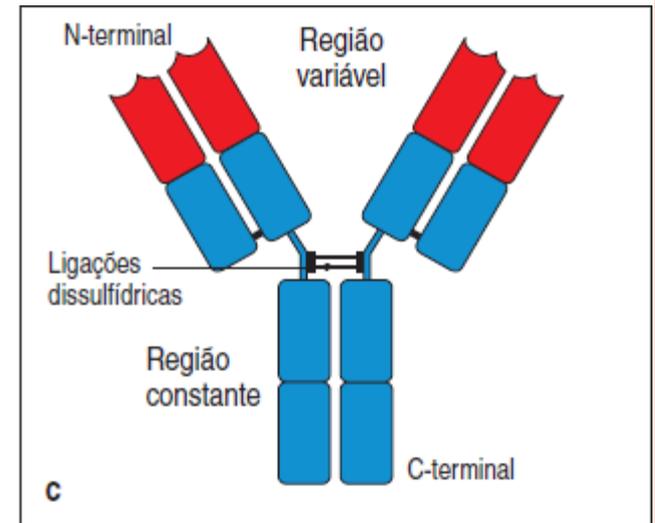
O COMPONENTE DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO

- Componente de ligação do BCR ou imunoglobulina é uma glicoproteína composta por quatro cadeias peptídicas ligadas
- Dois pares idênticos: cadeias pesada e leve
- Pontes dissulfídicas
- Cadeias leves: denominadas **lambda e kappa**
 - Relação entre os dois tipos de cadeia leve varia de espécie para espécie



CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS OU ISÓTIPOS

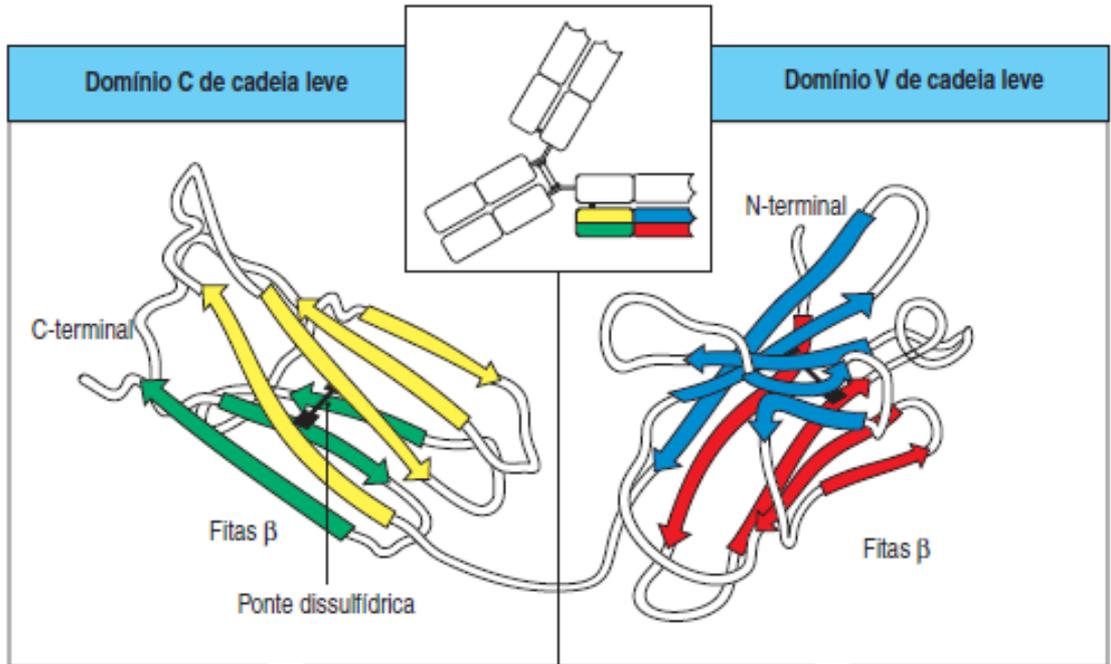
- Cadeia pesada: cinco diferentes classes de cadeias pesadas
 - Difere entre as sequências de aminoácidos e à estrutura dos seus domínios
- Algumas classes apresentam subtipos
- Atividade funcional da molécula de anticorpo
- IgG – Cadeias pesadas gama *
- IgM - Cadeias pesadas mu
- IgA - Cadeias pesadas alfa *
- IgD - Cadeias pesadas delta
- IgE - Cadeias pesadas épsilon



DOMÍNIOS

- Série de domínios proteicos discretos, todos com estrutura de dobra semelhante
- Estrutura tridimensional básica
- # entre V e C
- Cada domínio é constituído por duas **folhas** , as **quais são elementos da estrutura proteica compostos** por fitas de cadeia polipeptídica (**fitas**) **empacotadas**
- **As folhas são ligadas por** uma ponte dissulfídrica que forma uma estrutura em forma de cilindro, conhecido como **cilindro**
- **A característica estrutural de dobra do domínio da proteína** da imunoglobulina é conhecida como **dobra de imunoglobulina**





Arranjos de fitas β

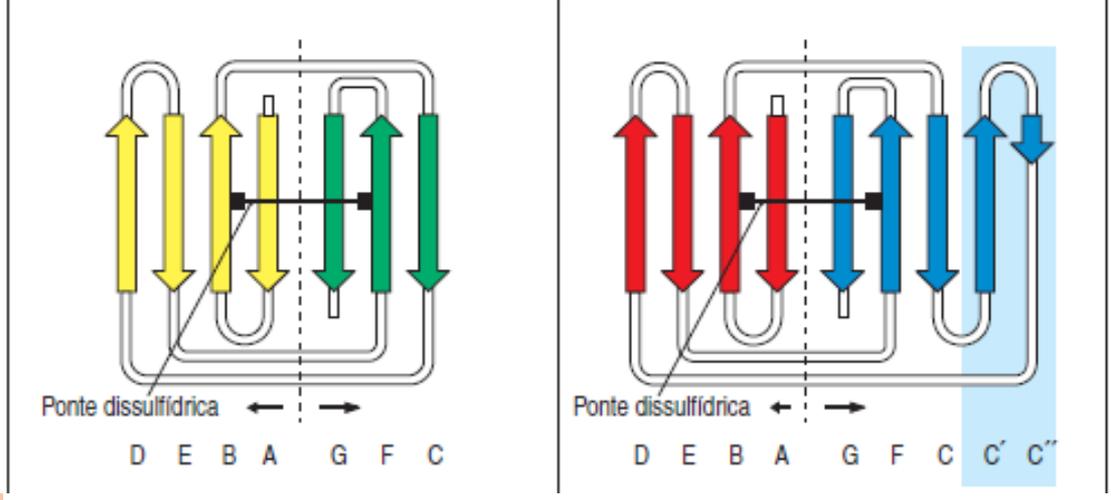
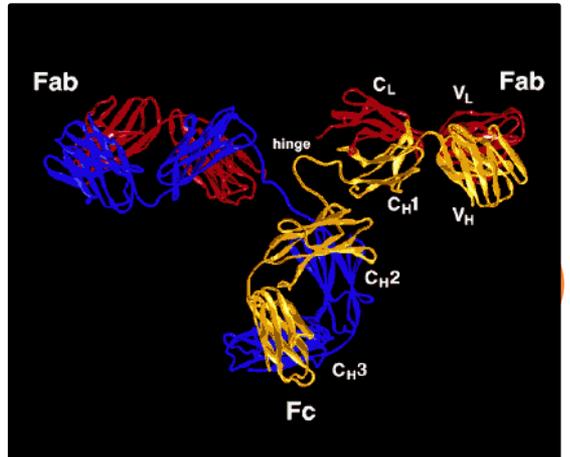


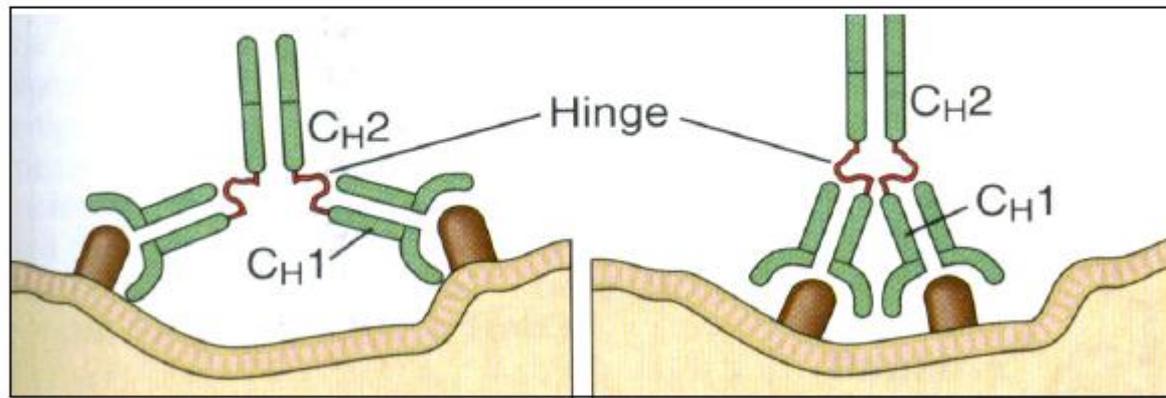
Figura 3.5 A estrutura dos domínios constantes e variáveis das imunoglobulinas. Os quadros superiores mostram, esquematicamente, o padrão de dobramento dos domínios variáveis (V) e constantes (C) de uma cadeia leve de imunoglobulina. Cada domínio é uma estrutura globular, na qual as fitas da cadeia polipeptídica se unem para formar duas folhas β antiparalelas que são mantidas por uma ponte dissulfídica (mostrado em amarelo e verde, para o domínio C, e em vermelho e azul, para o domínio V). A forma como a cadeia polipeptídica se dobra para formar a estrutura final pode ser vista mais claramente quando as folhas são abertas, como mostrado no quadro inferior. As fitas β são marcadas por letras, respeitando sua ocorrência na sequência dos aminoácidos dos domínios; a ordem em cada folha β é característica dos domínios de imunoglobulina. As folhas β C' e C'', que são localizadas nos domínios V, mas não nos C, estão indicadas pelo fundo azul sombreado. Os segmentos característicos 3 fitas mais 4 fitas (domínio tipo região C) ou 4 fitas mais 5 fitas (domínio tipo região V) são os típicos blocos que formam os domínios da superfamília das imunoglobulinas, encontrados em uma grande variedade de proteínas, como os anticorpos e os receptores de células T.



DOBRADIÇA

- Permite movimentos independentes dos dois braços Fab

Interação com Antígenos



A MOLÉCULA DO ANTICORPO PODE SER FACILMENTE CLIVADA EM FRAGMENTOS FUNCIONALMENTE DISTINTOS

- Enzimas proteolíticas (proteases) clivam sequências polipeptídicas
- Papaína
 - Moléculas de anticorpo em três fragmentos
- Dois fragmentos são idênticos e contêm a atividade de ligação com o antígeno
 - fragmentos Fab (*fragment antigen binding*)
- Outro fragmento não contém atividade de ligação com o antígeno
 - Cristaliza facilmente: **fragmento Fc** (*Fragment crystallizable*).



A MOLÉCULA DO ANTICORPO PODE SER FACILMENTE CLIVADA EM FRAGMENTOS FUNCIONALMENTE DISTINTOS

- Pepsina – cliva na mesma região, mas na porção carboxiterminal das pontes dissulfídricas, produzindo o $(Fab)_2$, onde os dois braços dos Ac permanecem unidos

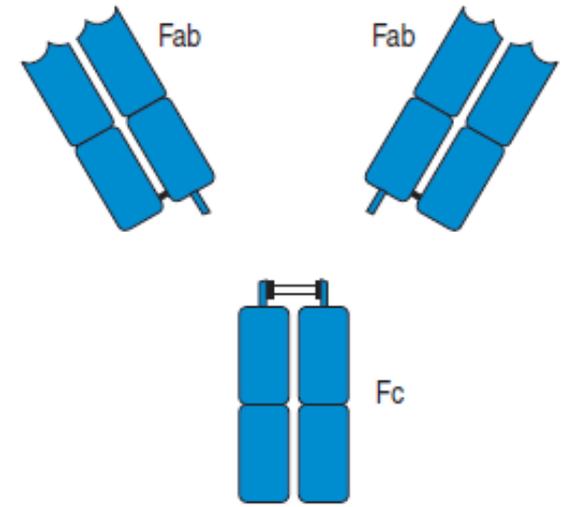
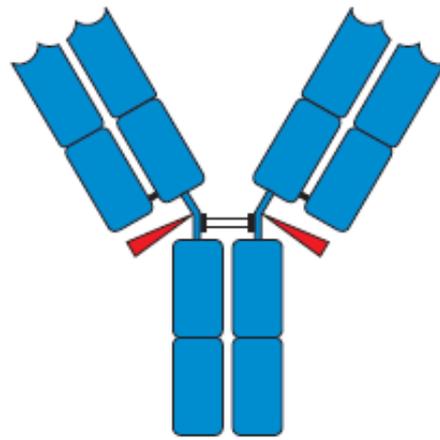


A MOLÉCULA DO ANTICORPO PODE SER FACILMENTE CLIVADA EM FRAGMENTOS FUNCIONALMENTE DISTINTOS

- O restante da cadeia pesada é clivada em vários fragmentos pequenos
- O fragmento $F(ab')_2$ possui exatamente a mesma característica de ligação ao antígeno que o anticorpo original, mas é incapaz de interagir com qualquer molécula efetora
- Isso gera um grande potencial em aplicações terapêuticas de anticorpos, assim como sobre o papel funcional da porção F_c



Clivagem proteolítica pela papaína



Clivagem proteolítica pela pepsina

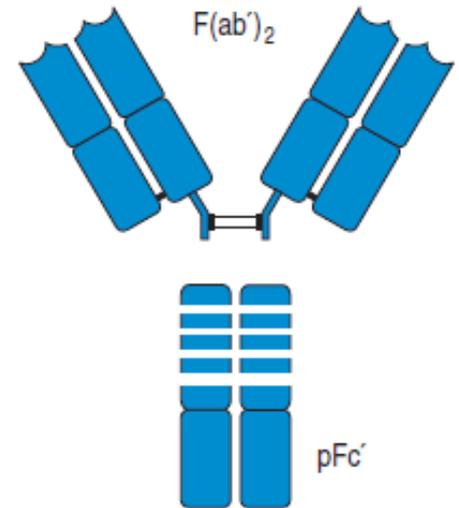
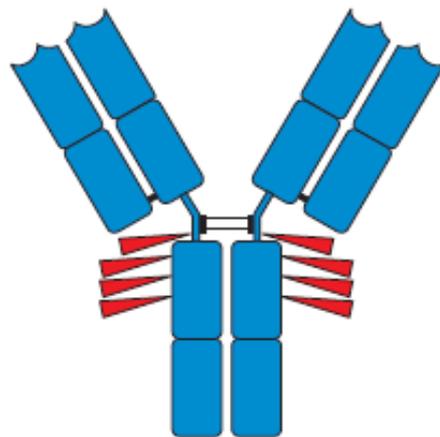


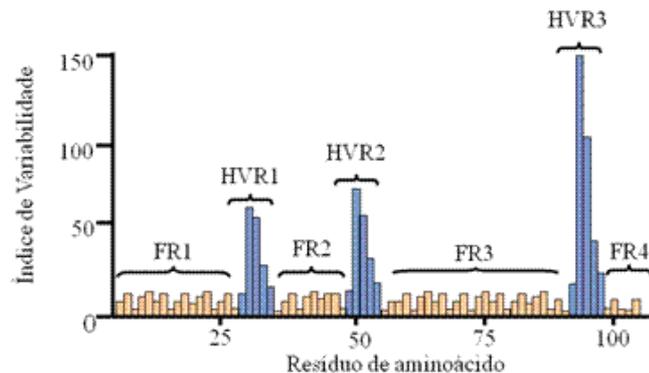
Figura 3.3 A molécula de imunoglobulina em forma de Y pode ser clivada por digestão parcial com proteases. Quadro superior: a papaína cliva a molécula de imunoglobulina em três partes, dois fragmentos Fab e um fragmento Fc. O fragmento Fab contém as regiões V que se ligam ao antígeno. O fragmento Fc é cristalizável e contém as regiões C. Quadro inferior: a pepsina cliva a imunoglobulina, produzindo um fragmento $F(ab')_2$ e muitos fragmentos pequenos Fc, sendo o maior chamado de fragmento pFc'. $F(ab')_2$ é escrito com um apóstrofo porque contém alguns aminoácidos a mais que o Fab, incluindo as cisteínas que formam as ligações dissulfídicas.

O COMPONENTE DE LIGAÇÃO AO ANTÍGENO

- Regiões variáveis: três regiões determinantes da complementaridade, altamente variáveis, separadas por regiões conservadas, relativamente constantes
- Regiões constantes: número de regiões constantes difere entre as classes de imunoglobulinas

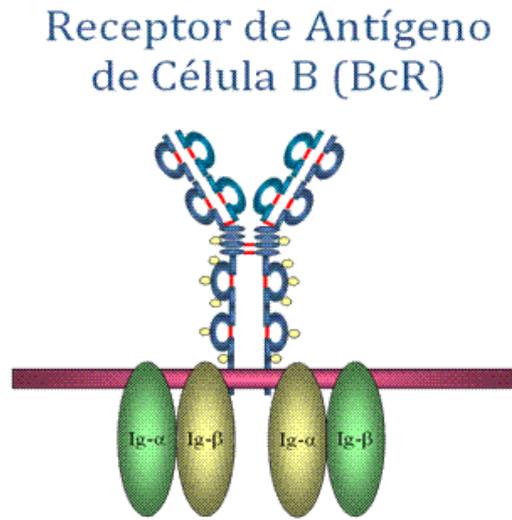
Estrutura da Região Variável

- Regiões hipervariável (HVR) ou determinante de complementariedade (CDR)
- Regiões framework

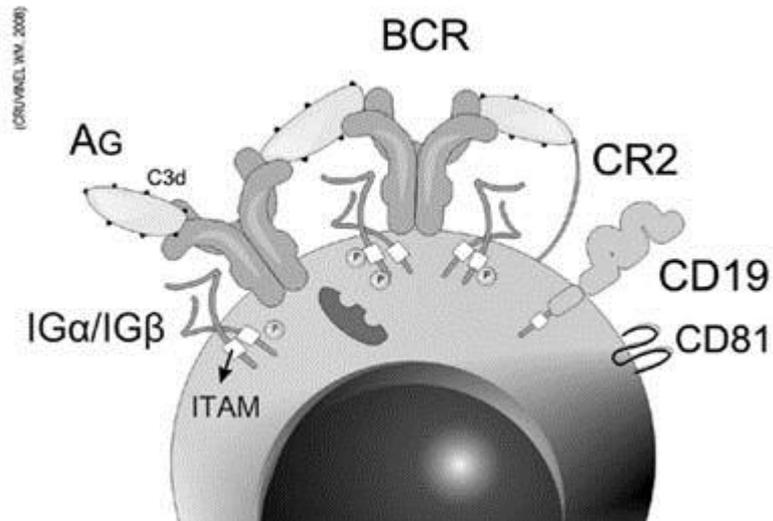


O COMPONENTE DE TRANSDUÇÃO DE SINAIS

- Domínios CH4 e transmembranos se associam a heterodímeros glicoproteicos formado por pares de CD79a e CD79B
- Atuam como transdutora de sinais
 - CD79B: idênticas
 - CD79a: diferem dependendo da cadeia pesada



O COMPONENTE DE TRANSDUÇÃO DE SINAIS



- Os domínios citoplasmáticos de Igα e Igβ contêm motivos de ativação de imunorreceptores baseados em tirosina (ITAMs) que, após ligação do antígeno ao complexo BCR, são fosforilados e recrutam diversas moléculas sinalizadoras
- A sinalização induzida por receptores nas células B ativa fatores que promovem a transcrição de genes cujos produtos estão envolvidos na proliferação e diferenciação das células B



ATIVACÃO DE CÉLULAS B E PRODUÇÃO DE ANTICORPOS

- Imunoglobulina liga proteínas nativas, glicoproteínas e polissacarídeos, assim como partículas virais inteiras e células bacterianas, pelo reconhecimento dos epítopos nas suas superfícies
- Funções:
 - Transmite sinais para o interior da célula quando o antígeno está ligado
 - O receptor de antígeno da célula B envia o antígeno ligado para sítios intracelulares, onde pode ser degradado para originar peptídeos que são devolvidos para a superfície da célula B ligado a moléculas do MHC de classe II



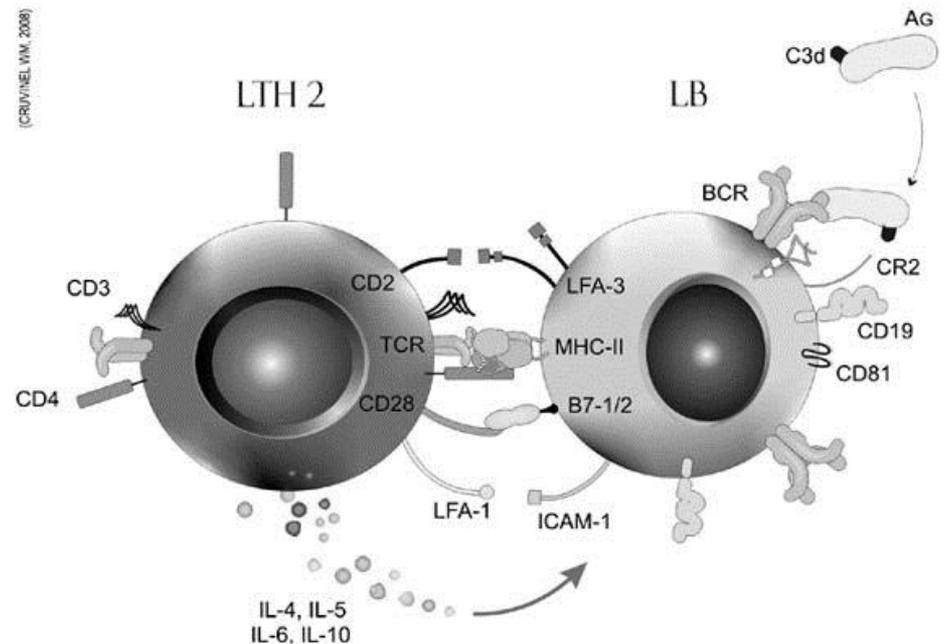
ATIVACÃO DE CÉLULAS B E PRODUÇÃO DE ANTICORPOS

- As células T auxiliares: proliferação das células B e direcionam a diferenciação da progênie clonalmente expandida das células B virgens para células plasmáticas secretoras de anticorpo ou para células B de memória
- Alteração da classe do anticorpo



ATIVAÇÃO DE CÉLULAS B E PRODUÇÃO DE ANTICORPOS

- As células T auxiliares: ativação seletiva das células que retiveram sua especificidade ao antígeno e induzindo a proliferação e a diferenciação em células plasmáticas e células B de memória



ATIVACÃO DE CÉLULAS B E PRODUÇÃO DE ANTICORPOS

- **Resposta da célula B -Timo independente**
- Antígenos não-proteicos estimulam as células B na ausência de reconhecimento ligado a células T auxiliares peptídeo-específicas
 - Respostas a esses antígenos timo-independentes são acompanhadas por apenas por uma troca limitada de classe e não induzem células B de memória



Antígeno timo-dependente

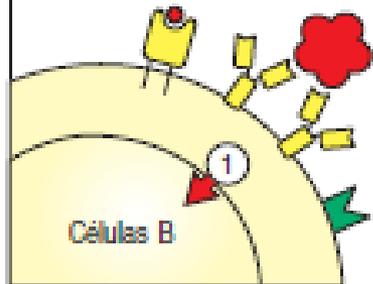
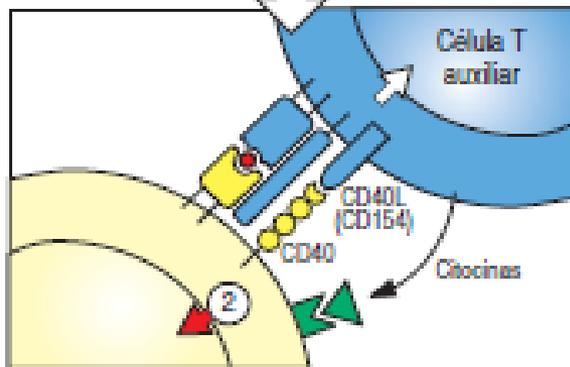


Figura 9.2 Um segundo sinal é necessário para a ativação da célula B por antígenos timo-dependentes ou timo-independentes. O primeiro sinal necessário (indicado como 1 na figura) para ativação da célula B é enviado pelo seu receptor de antígeno (quadro superior). Para antígenos timo-dependentes, o segundo sinal (indicado como 2) é enviado por uma célula T auxiliar que reconhece fragmentos degradados do antígeno como peptídeos ligados a moléculas do MHC de classe II na superfície da célula B (quadro

central); a interação entre o ligante CD40 (CD40L, também chamado de CD154) na célula T e CD40 na célula B contribui para uma parte essencial desse segundo sinal. Para antígenos timo-independentes, o segundo sinal pode ser enviado pelo próprio antígeno (quadro inferior), pela ligação direta de uma parte do antígeno a um receptor do sistema imune inato (roxo) ou simplesmente pela ligação cruzada extensiva da IgM de membrana por um antígeno polimérico (não mostrado).



Antígeno timo-independente

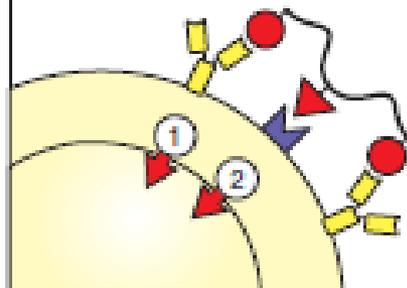


Figura 9.3 Células T auxiliares armadas estimulam a proliferação e, então, a diferenciação das células B ligadoras de antígeno. A interação específica de uma célula B ligadora de antígeno com uma célula T auxiliar armada leva à expressão da molécula estimuladora de célula B ligante de CD40 (CD154) na superfície

da célula T auxiliar e à secreção das citocinas estimuladoras, IL-4, IL-5 e IL-6, pelas células B que orientam a proliferação e a diferenciação da célula B em células plasmáticas secretoras de anticorpos. Uma célula B ativada pode alternativamente tornar-se uma célula de memória.

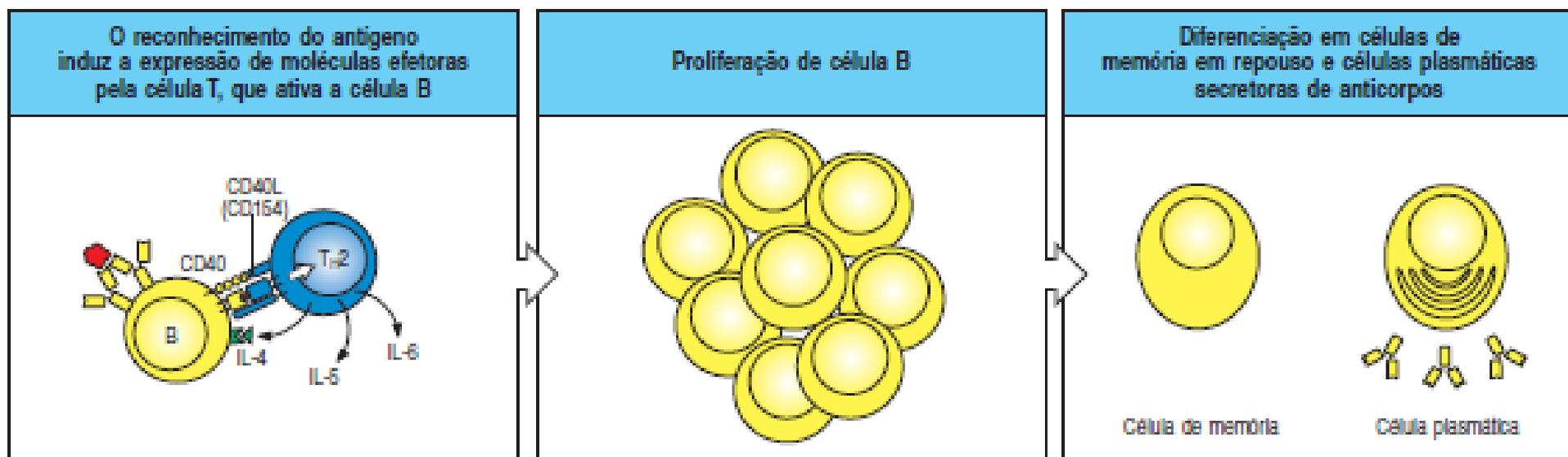
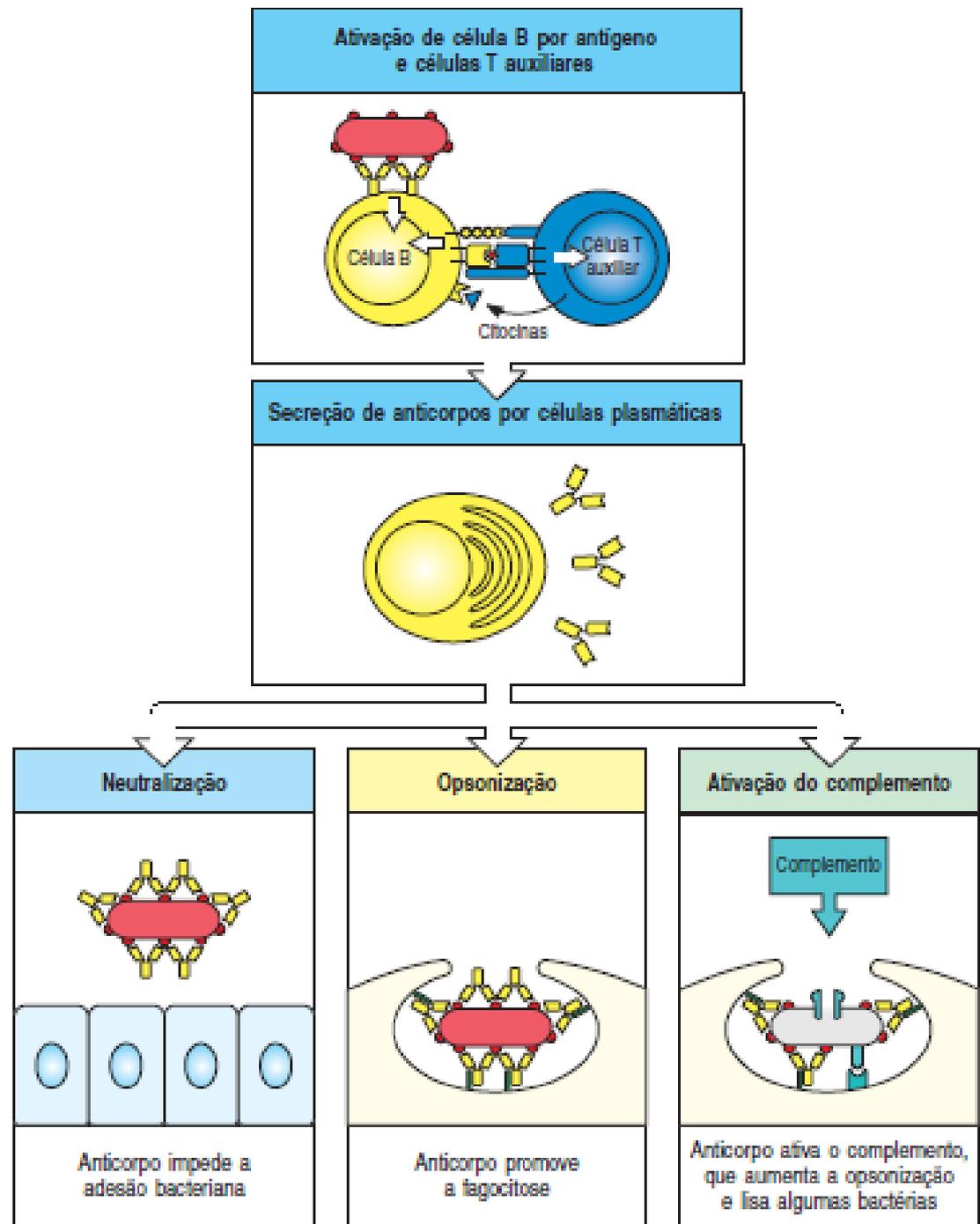
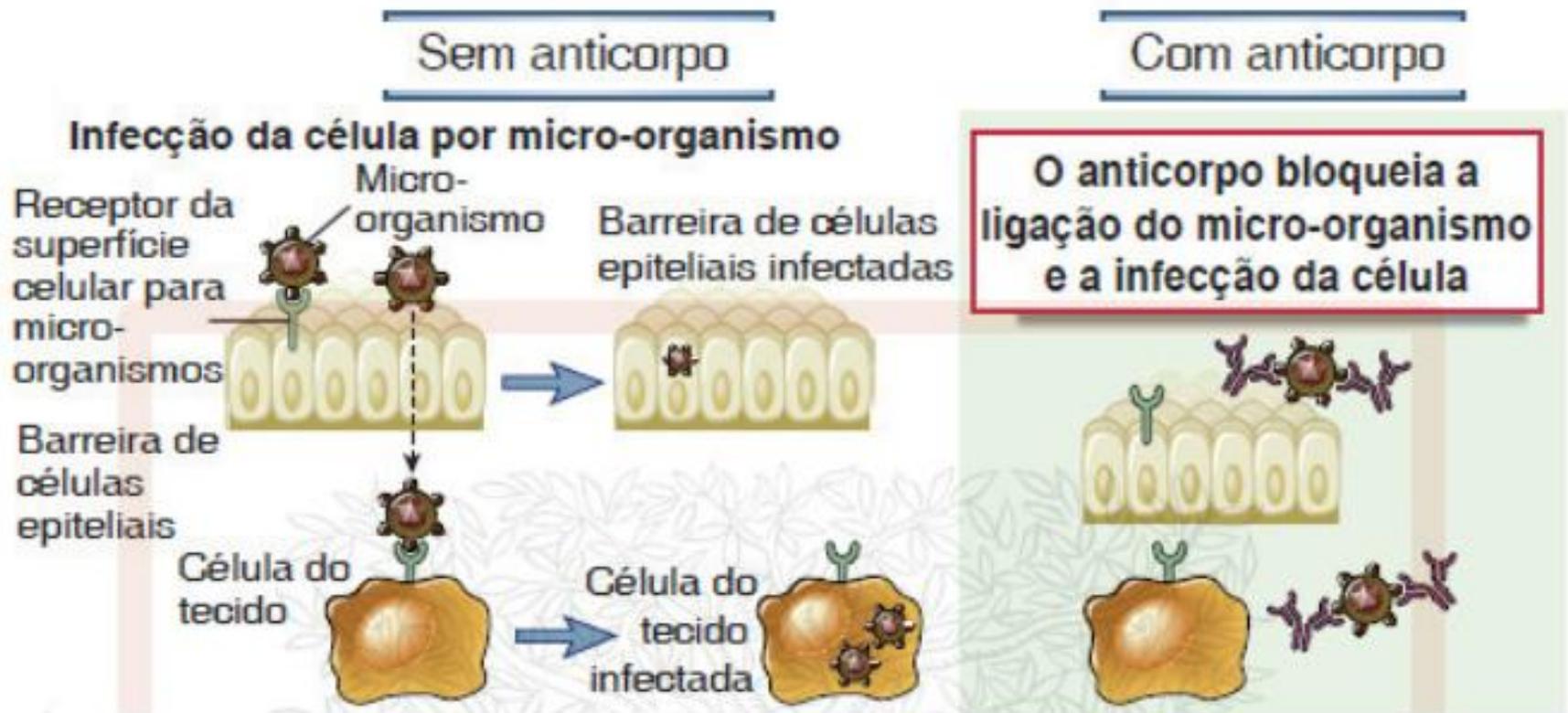


Figura 9.1 A resposta imune humoral é mediada por moléculas de anticorpos secretadas por células plasmáticas. O antígeno que se liga ao receptor de antígeno da célula B e, ao mesmo tempo, é internalizado e processado em peptídeos que ativam as células T auxiliares armadas. Sinais a partir do antígeno ligado e a partir da célula T auxiliar induzem a célula B a proliferar e diferenciar-se em células plasmáticas que secretam anticorpos específicos (dois quadros superiores). Esses anticorpos protegem o hospedeiro de infecções de três formas principais. Primeiro, eles podem inibir os efeitos tóxicos ou a infectividade dos patógenos ligando-se a eles: isso é chamado de neutralização (quadro inferior à esquerda). Segundo, recobrimo os patógenos, eles podem permitir que células acessórias que reconhecem as porções Fc de arranjos de anticorpos ingiram e matem o patógeno, um processo chamado de opsonização (quadro inferior, central). Terceiro, os anticorpos podem desencadear a ativação do sistema do complemento. Proteínas do complemento podem aumentar fortemente a opsonização, matando diretamente certas células bacterianas (quadro inferior, à direita).

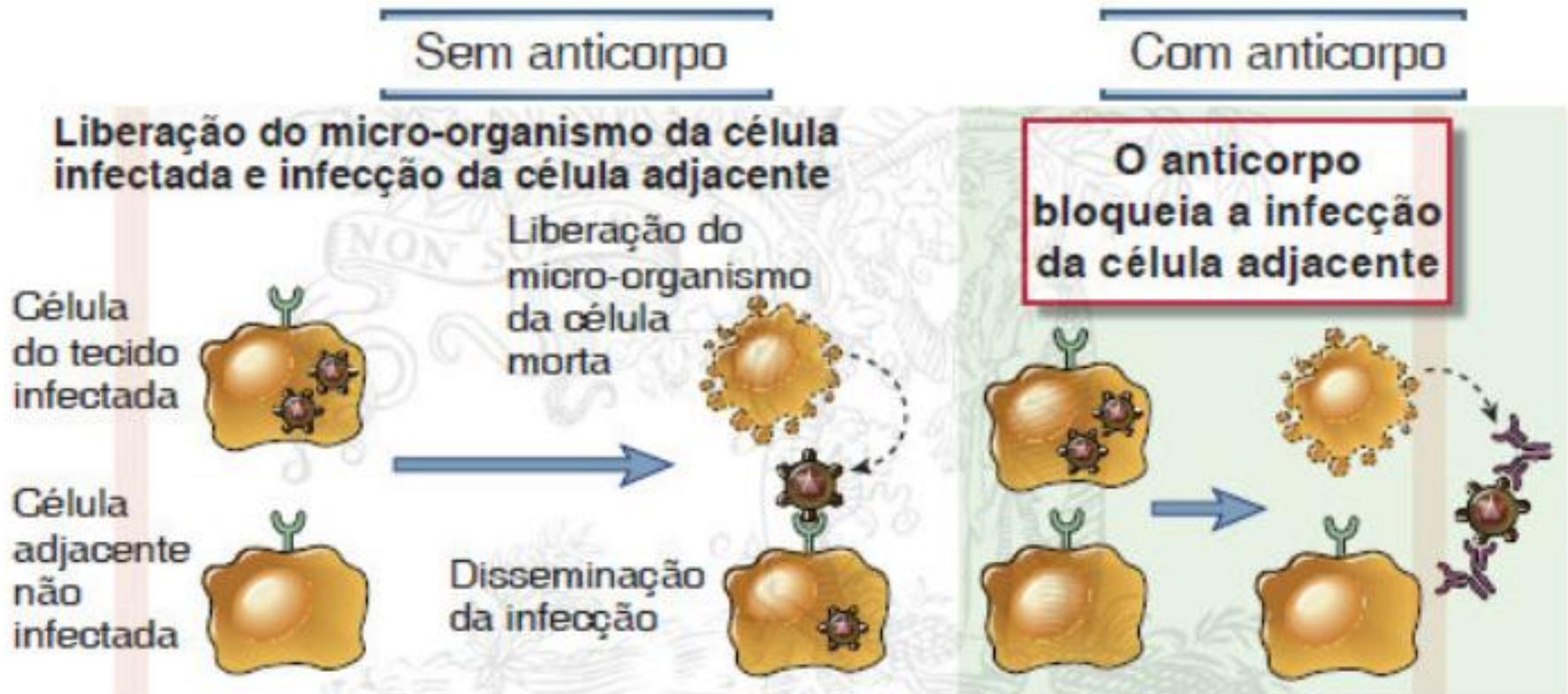


1- Neutralização de micróbios



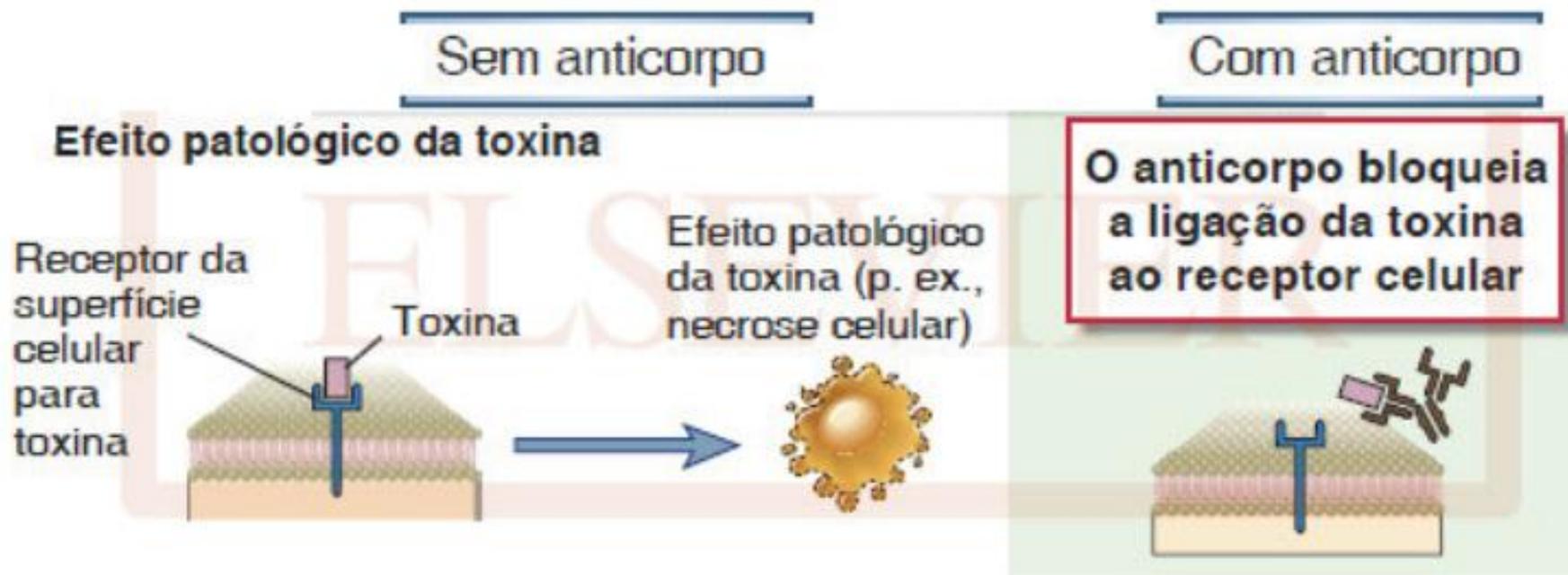
➤ **Inibe infecção**

2- Inibe a disseminação do micro-organismo



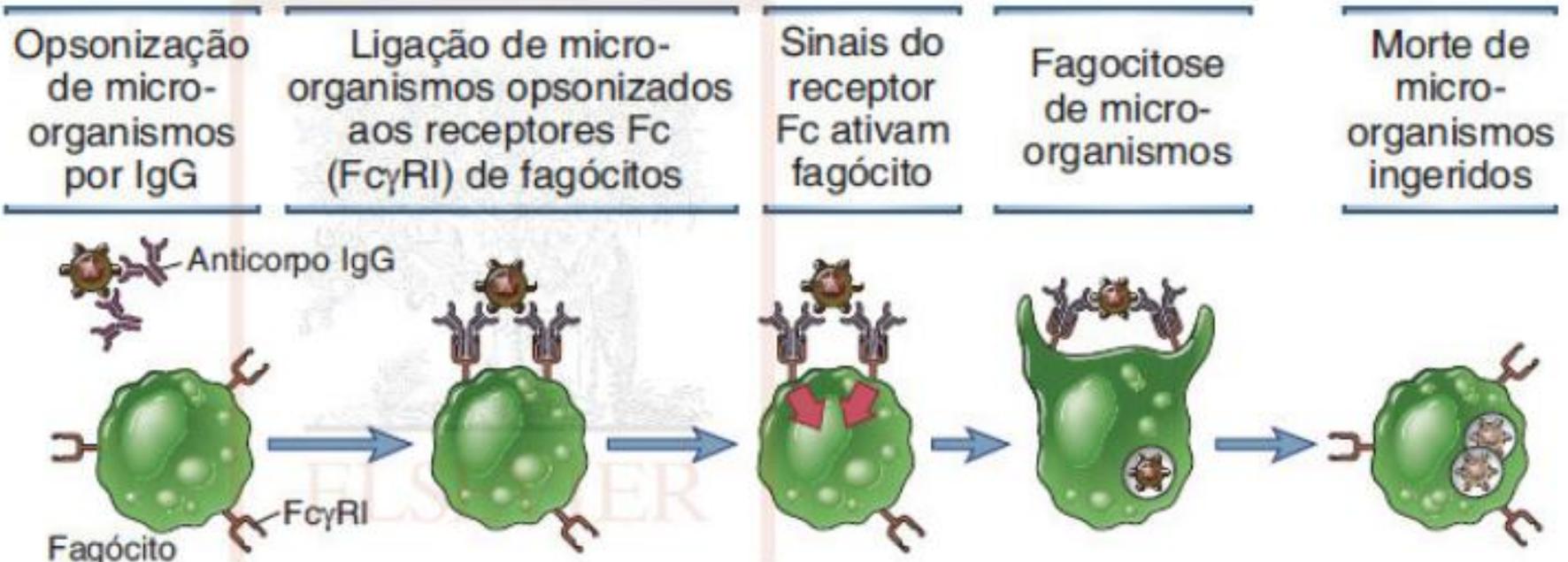
3- Neutralização de toxinas

Ex: **Toxina tétano** – inibe transmissão neuromuscular – paralisia
Toxina diftérica – inibe síntese proteína – morte celular.



4- Opsonização e Fagocitose de Micro-organismos

Interação Fc IgG/receptor



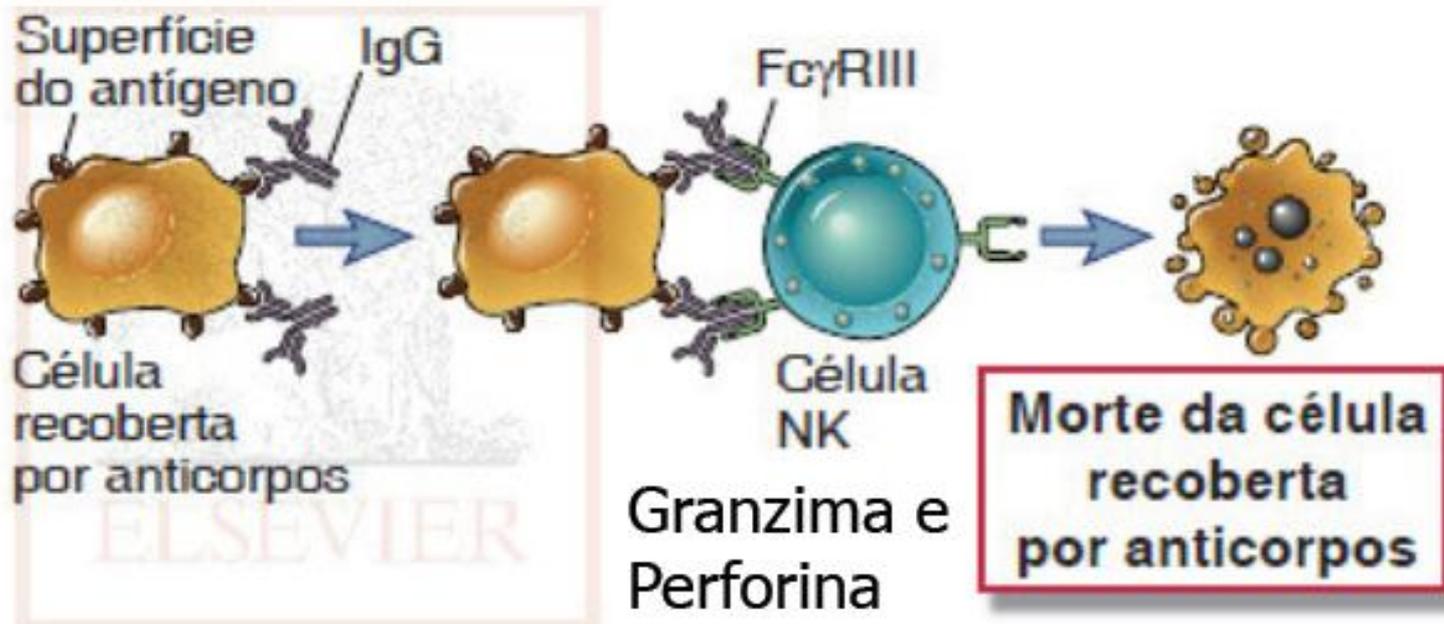
Degradação patógeno – eliminação
Macrófago/ neutrófilo

Apresentação peptídeos LT CD4
Macrófagos / células dendríticas

5.1- Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpos (ADCC)

P. ex. Neutrófilos e NK

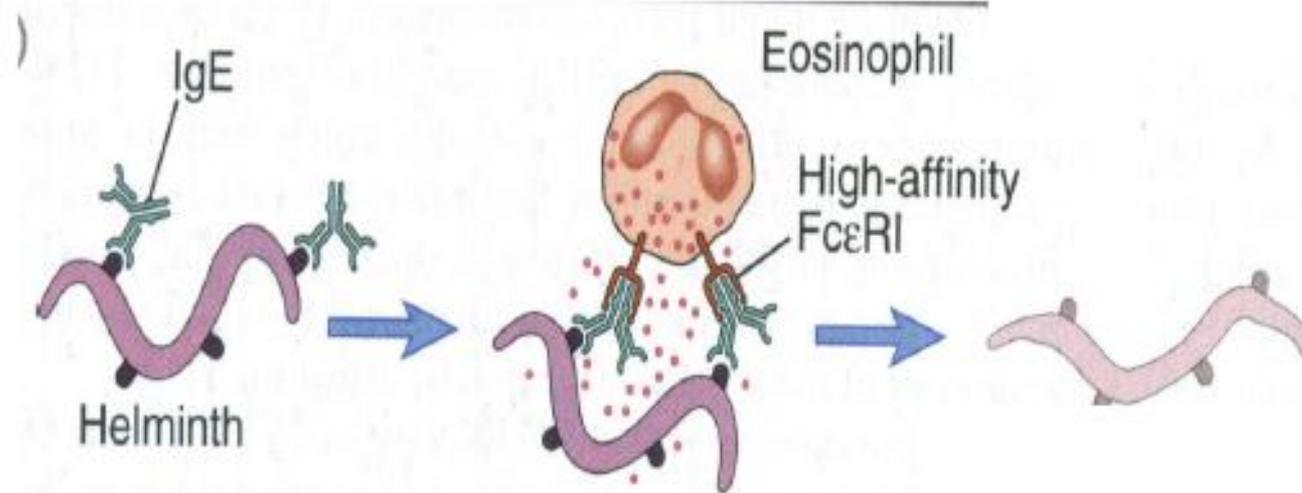
Interação Fc IgG/receptor



5.2- Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpos

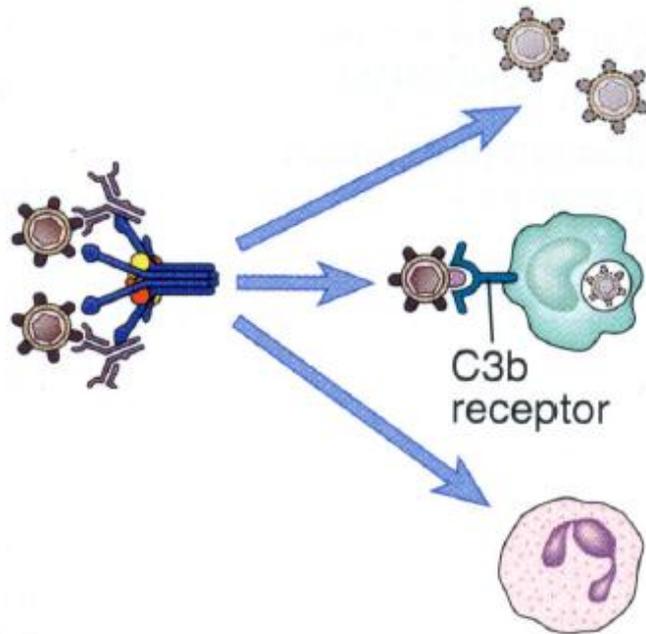
P. ex. Eosinófilos e Mastócitos

Interação Fc IgE/receptor



Grânulos: Proteína básica

6- Ativação Sistema Complemento



Lise

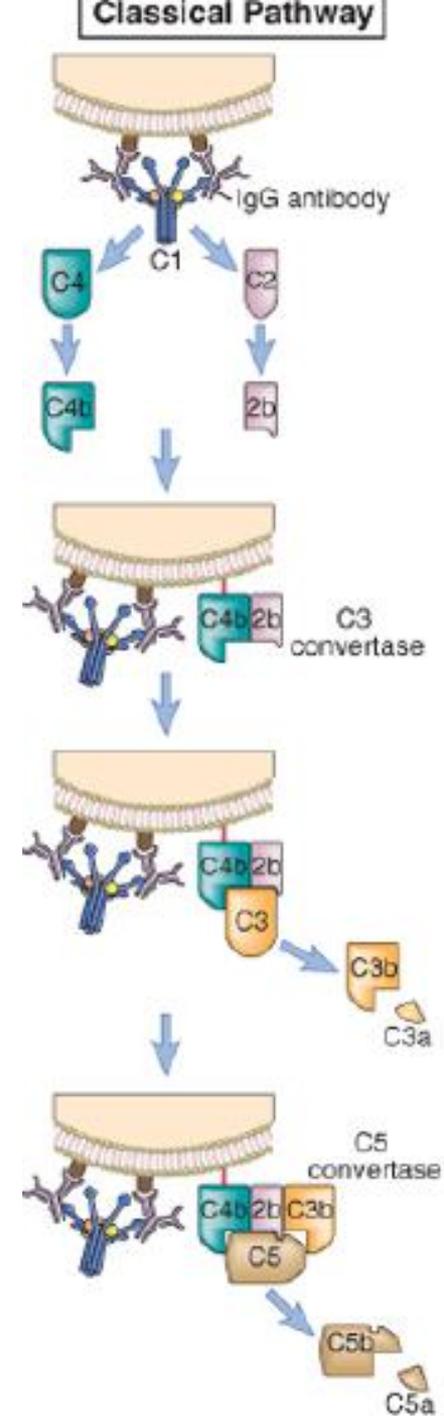
Opsonização

Recrutamento células

C5b inicia a formação do Complexo lítico da membrana

O CLM insere-se na membrana alvo

Rompimento das membranas por lise osmótica



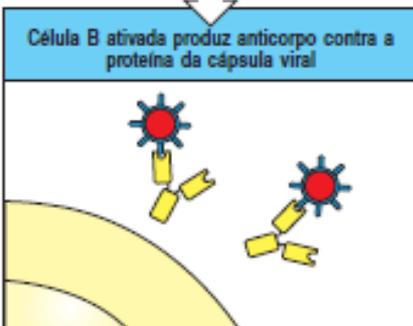
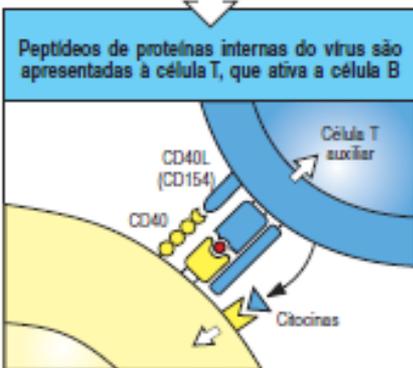
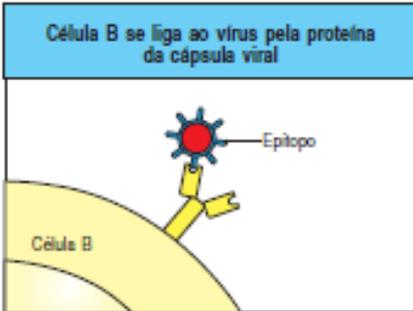


Figura 9.4 Células B e células T auxiliares devem reconhecer epítopos do mesmo complexo molecular para que possam interagir. Um epítopo em uma proteína da cápsula viral é reconhecido pela imunoglobulina de superfície em uma célula B, e o vírus é internalizado e degradado. Peptídeos derivados

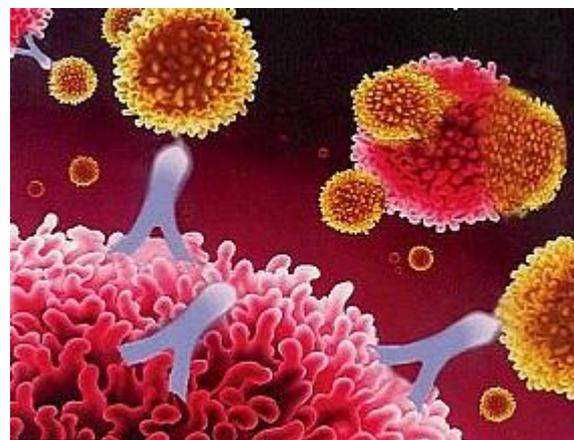
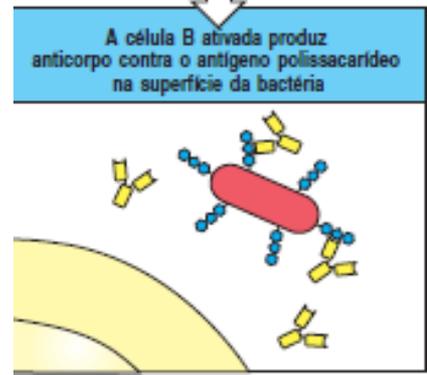
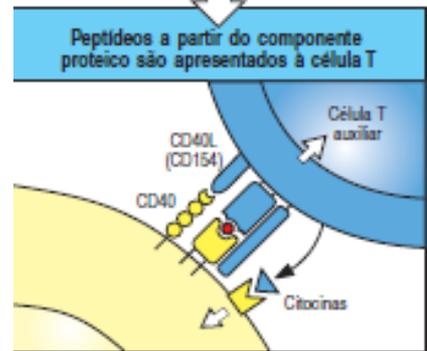
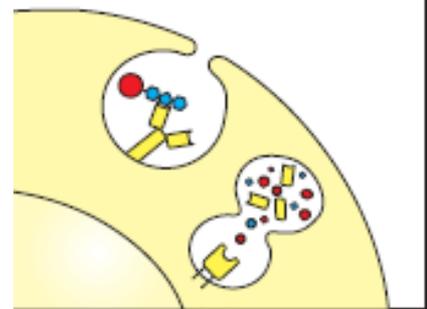
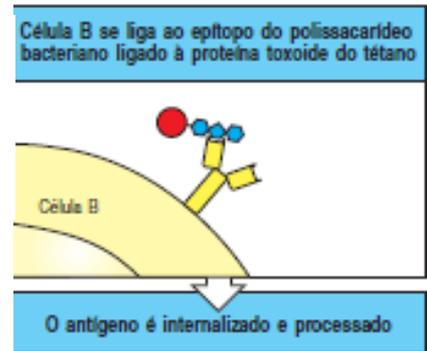


Figura 9.5 Antígenos proteicos ligados a antígenos polissacarídicos permitem que as células T auxiliem as células B polissacarídeo-específicas. A vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b é um conjugado do polissacarídeo bacteriano e da proteína toxoide do tétano. Uma célula B reconhece e se liga ao polissacarídeo, internaliza e degrada todo o conjugado e então

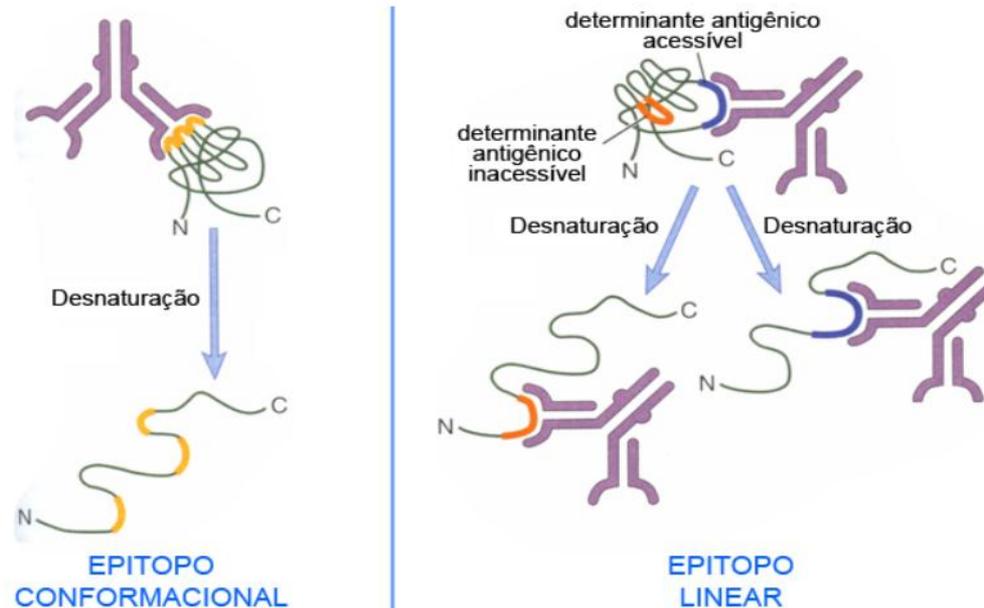
de proteínas virais, incluindo proteínas internas, são devolvidos à superfície da célula B ligados a moléculas do MHC de classe II (ver Capítulo 5). Aqui, esses complexos são reconhecidos por células T auxiliares, que ajudam a ativar as células B a produzir anticorpos contra a proteína da cobertura.

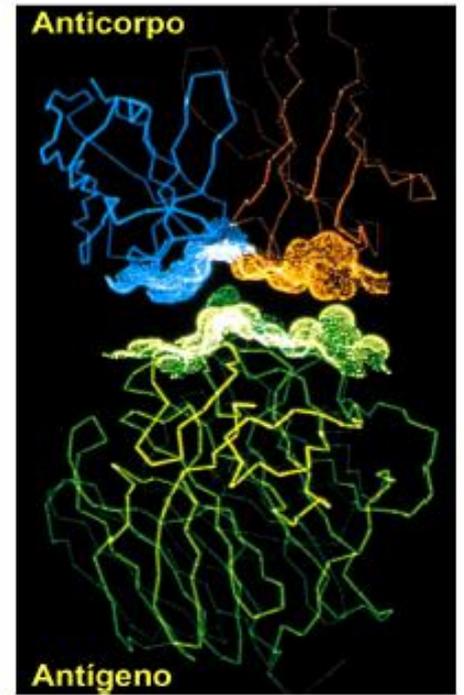
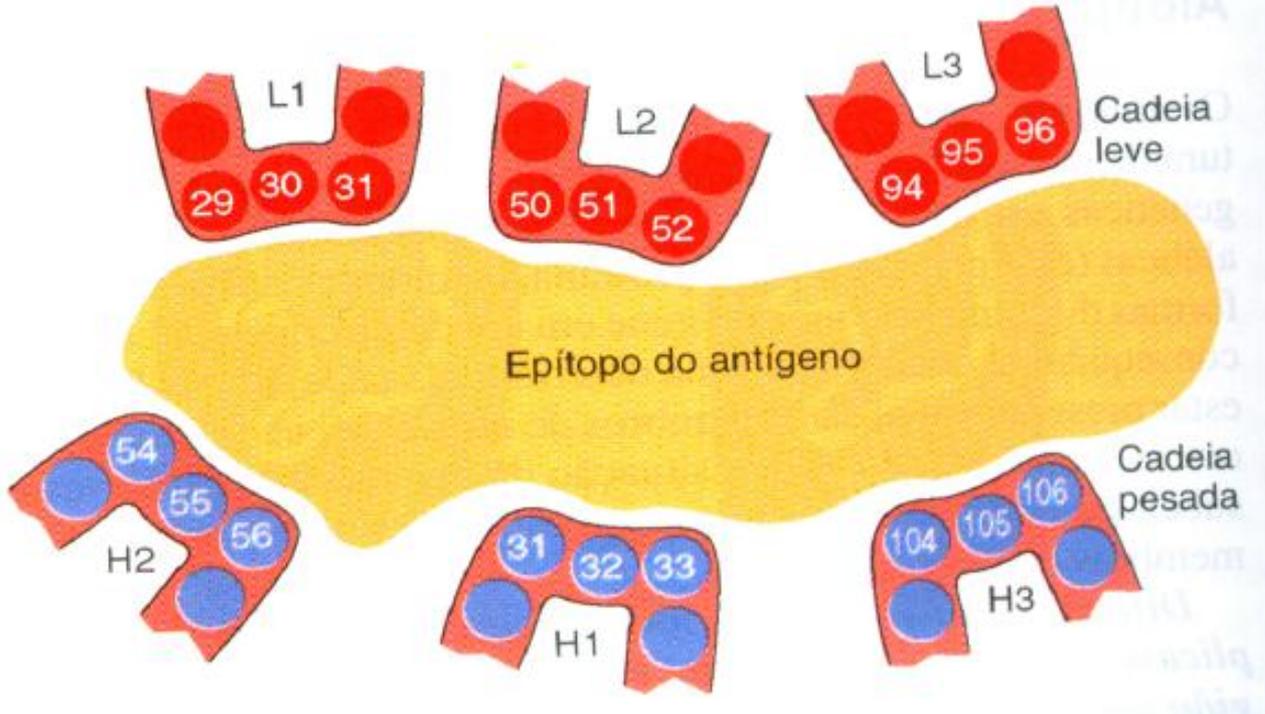


apresenta os peptídeos derivados do toxoide na superfície das moléculas do MHC de classe II. Células T auxiliares geradas em resposta a vacinações anteriores contra o toxoide reconhecem o complexo na superfície da célula B e ativam a célula B para produzir anticorpo antipolissacarídeo. Este anticorpo pode então proteger contra a infecção com *H. influenzae* tipo b.

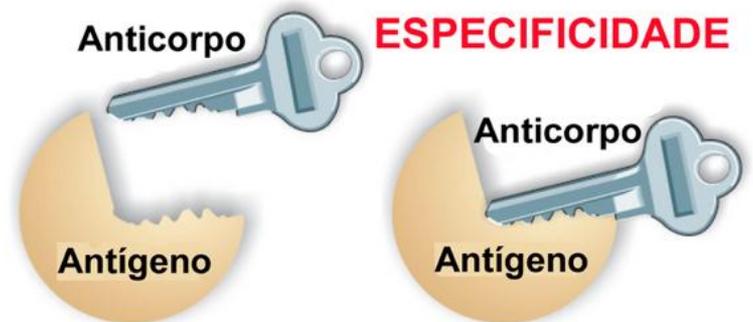
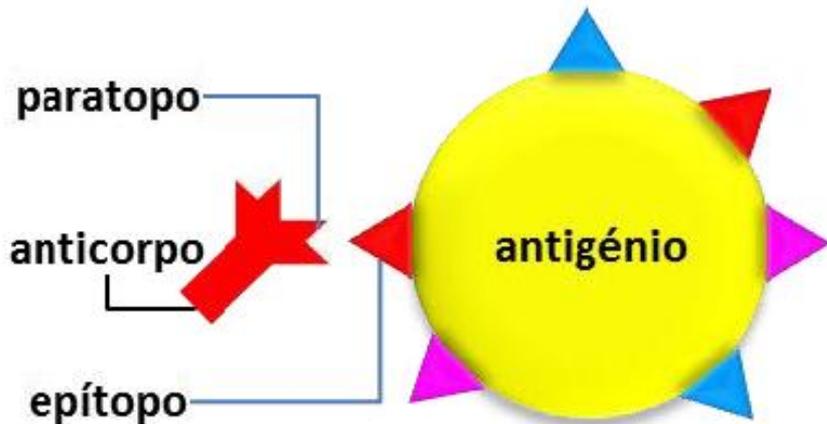
LIGAÇÃO ANTÍGENO-ANTICORPO

- Os anticorpos ligam-se a formas conformacionais na superfície do antígeno
- Determinante antigênico ou epítopo**
- Epítopos conformacionais ou descontínuos**
- Epítopo contínuo ou linear**





➔ Determinante antigênico ou epítipo



AS INTERAÇÕES ANTÍGENO-ANTICORPO ENVOLVEM UMA VARIEDADE DE FORÇAS

- A interação entre um anticorpo e seu antígeno pode ser rompida por altas concentrações de sal, pH extremo, detergentes e, algumas vezes, por competição com altas concentrações do próprio epítipo puro
- A ligação é, portanto, uma interação não-covalente reversível



AS INTERAÇÕES ANTÍGENO-ANTICORPO ENVOLVEM UMA VARIEDADE DE FORÇAS

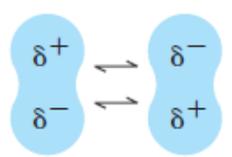
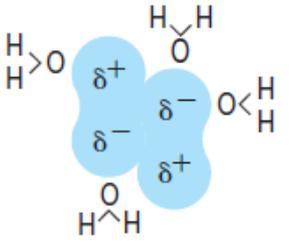
Forças não-covalentes	Origem	
Forças eletrostáticas	Atração entre cargas opostas	$-\text{NH}_3^+ \quad \ominus \text{OOC}-$
Pontes de hidrogênio	Hidrogênio compartilhado entre átomos eletronegativos (N, O)	$\begin{array}{c} > \text{N} - \text{H} \cdots \text{O} = \text{C} < \\ \delta^- \quad \delta^+ \quad \delta^- \end{array}$
Forças de van der Waals	Flutuações nas nuvens de elétrons ao redor das moléculas polarizam de maneira oposta os átomos vizinhos	
Forças hidrofóbicas	Grupos hidrofóbicos interagem desfavoravelmente com a água e tendem a se agrupar para exclusão de moléculas de água. A atração também envolve forças de van der Waals.	

Figura 3.9 As forças não-covalentes que mantêm unido o complexo antígeno-anticorpo. As cargas parciais encontradas nos dipolos elétricos são mostradas como δ^+ ou δ^- . Forças eletrostáticas são inversamente proporcionais ao quadrado da distância que separa as cargas, enquanto as forças de van der Waals, que são mais numerosas na maioria dos contatos antígeno-anticorpo, classificam-se como a sexta força de separação e, portanto, atuam somente em curtas distâncias. Ligações covalentes raramente ocorrem entre antígenos e anticorpos produzidos naturalmente.

DISTRIBUIÇÃO E FUNÇÕES DAS CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS

- Barreiras epiteliais da mucosa que reveste os tratos respiratório, digestivo e geniturinário, ou através de lesões na pele
- As superfícies mucosas, os tecidos e o sangue do organismo estão todos protegidos dessas infecções por anticorpos; neutralizam o patógeno ou promovem a sua eliminação antes que ele possa estabelecer uma infecção significativa
- A progênie de uma única célula B pode produzir anticorpos que compartilham a mesma especificidade, porém fornecem todas as funções protetoras apropriadas para cada compartimento corporal



DISTRIBUIÇÃO E FUNÇÕES DAS CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS

- Alterações significativas na morfologia dos linfócitos e também por um novo rearranjo gênico, cuja consequência é a troca da porção constante da cadeia pesada da imunoglobulina IgM ou IgD para IgG, IgA ou IgE, processo conhecido com mudança de classe
- Apesar dessa troca, a cadeia leve permanece a mesma, consequentemente a especificidade antigênica do anticorpo não é alterada, mas a resposta imune se torna mais diversificada, uma vez que as classes de Ig apresentam diferentes características funcionais



□ Tabela 16-1 | Principais Classes de Imunoglobulinas nos Animais Domésticos

PROPRIEDADE	CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS				
	IgM	IgG	IgA	IgE	IgD
Peso molecular (dáltons)	900.000	180.000	360.000	200.000	180.000
Subunidades	5	1	2	1	1
Cadeia pesada	μ	γ	α	ε	δ
Sintetizada principalmente em:	Baço e linfonodos	Baço e linfonodos	Tratos intestinal e respiratório	Tratos intestinal e respiratório	Baço e linfonodos

□ Tabela 16-2 | Títulos de Imunoglobulina Sérica em Animais Domésticos e em Humanos

ESPÉCIES	NÍVEIS DE IMUNOGLOBULINAS (mg/dl)			
	IgG	IgM	IgA	IgE
Equinos	1.000-1.500	100-200	60-350	4-106
Bovinos*	1.700-2.700	250-400	10-50	
Ovinos	1.700-2.000	150-250	10-50	
Suínos	1.700-2.900	100-500	50-500	
Caninos	1.000-2.000	70-270	20-150	2,3-4,2
Felinos [†]	400-2.000	30-150	30-150	
Galinhas	300-700	120-250	30-60	
Humanos	800-1.600	50-200	150-400	0,002-0,05

*Os bovinos mostram diferenças sazonais significativas nos títulos séricos de imunoglobulinas.

[†]Em gatos livres de patógenos, os títulos de imunoglobulinas são cerca de metade dos encontrados nos gatos de estimação.

□ Tabela 16-3 | Classes e Subclasses de Imunoglobulinas em Alguns Mamíferos

ESPÉCIE	CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS				
	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Equinos	G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7	A	M	E	D
Bovinos	G1, G2, G3	A	M	E	D
Ovinos	G1, G2, G3	A1, A2	M	E	D
Suínos	G1, G2a, G2b, G3, G4	A	M	E	D
Caninos	G1, G2, G3, G4	A	M	E1, E2	D
Felinos	G1, G2, G3, (G4?)	A	M	(E1, E2?)	?
Camundongos	G1, G2a, G2b, G3	A1, A2	M	E	D
Chimpanzés	G1, G2, G3	A	M	E	D
Humanos	G1, G2, G3, G4	A1, A2	M1, M2	E	D

DISTRIBUIÇÃO E FUNÇÕES DAS CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS - IGM

- Sintetizada e secretada pelos plasmócitos do baço, linfonodos e medula óssea
- Não sofre hipermutação somática e possui baixa afinidade
- IgM formam pentâmeros cujos dez sítios de ligação a antígenos podem ligar-se simultaneamente a antígenos multivalentes, como os polissacarídeos da cápsula bacteriana
- Alta avidéz
- Grande tamanho dos pentâmeros, a IgM é principalmente encontrada no sangue e, em menor quantidade, na linfa



DISTRIBUIÇÃO E FUNÇÕES DAS CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS - IGM

- A IgM também é produzida por células B-1 que residem na cavidade peritoneal e nos espaços pleurais.
- Essas células são naturalmente ativadas e secretam anticorpos contra patógenos do meio ambiente, fornecendo, assim, nessas cavidades do corpo, um repertório pré-formado de anticorpos IgM que podem reconhecer patógenos invasivos



DISTRIBUIÇÃO E FUNÇÕES DAS CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS - IGM

- Principal Ig produzida em uma resposta primária
- Também é produzida na resposta secundária, mas é mascarado
- É mais eficiente na ativação do sistema complemento, na opsonização, na neutralização do vírus e na aglutinação

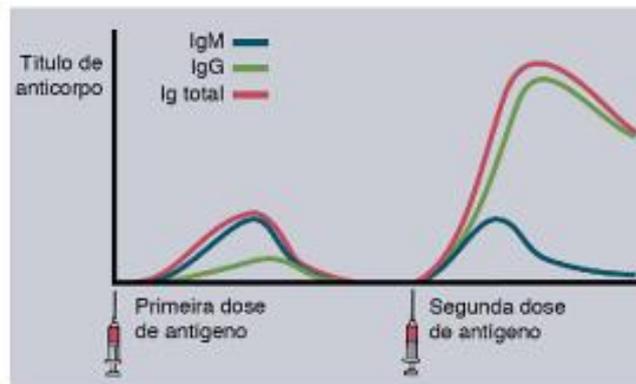
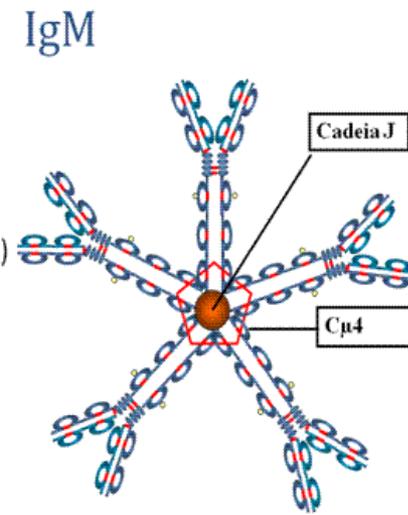


FIGURA 16-5 Quantidades relativas de cada classe de imunoglobulina produzida durante as respostas imunes primárias e secundárias. Note que a **IgM** é predominante na resposta imune primária, enquanto a **IgG** é em uma resposta tardia.

- Estrutura

- Pentâmero (19S)
- Domínio extra (C_{H4})
- Cadeia J



DISTRIBUIÇÃO E FUNÇÕES DAS CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS - IGG

- Sintetizada e secretada pelos plasmócitos do baço, linfonodos e medula óssea
- $> []$ no sangue e no líquido extracelular
- Mantém a estrutura típica de BCR
- $< \text{Ig}$: Escapa dos vasos sanguíneos com $>$ facilidade
- Participa das defesas dos tecidos e das superfícies corpóreas
- Ligação da IgG as superfícies bacterianas : aglutinação e opsonização
- Ativam a via clássica do sistema complemento: número suficiente de moléculas se acumula



DISTRIBUIÇÃO E FUNÇÕES DAS CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS - IGG

- Transferência placentária
- Boa opsonina

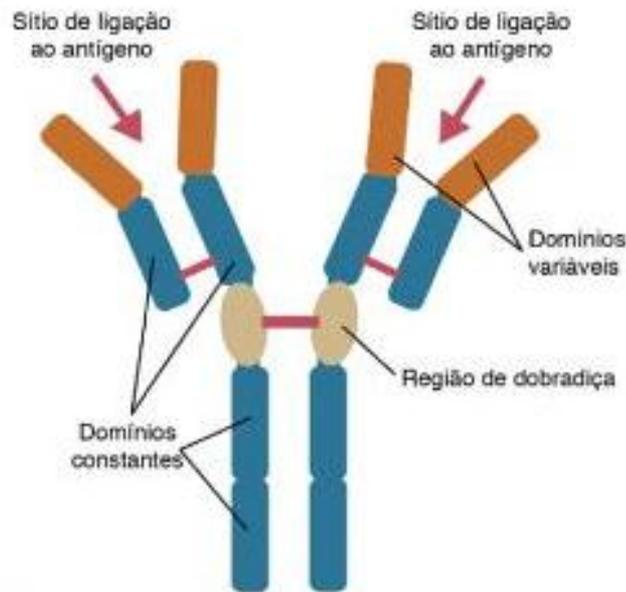


FIGURA 16-3 Estrutura da IgG, a molécula de imunoglobulina prototípica. Compare-a com a Figura 15-6, que mostra um típico BCR.

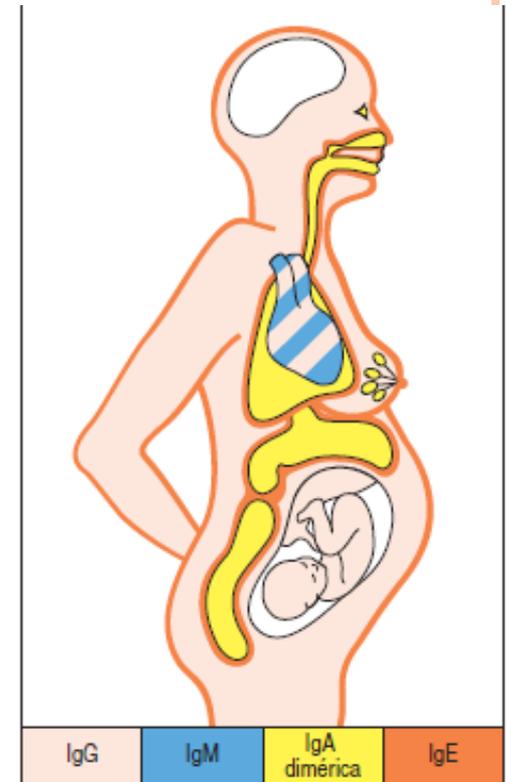


Figura 9.22 As classes de imunoglobulinas são seletivamente distribuídas no corpo. IgG e IgM predominam no plasma, e IgG e IgA monomérica são os principais anticorpos no líquido extracelular do corpo. IgA dimérica predomina nas secreções pelo epitélio, incluindo o leite materno. O feto recebe IgG a partir da mãe por transporte transplacentário. IgE é encontrada principalmente associada a mastócitos logo abaixo das superfícies epiteliais (especialmente do trato respiratório, trato gastrointestinal e pele). O cérebro é normalmente desprovido de imunoglobulina.

DISTRIBUIÇÃO E FUNÇÕES DAS CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS - IGA

- Secretada por plasmócitos das superfícies corpóreas
- Parede do intestino, trato respiratório, no sistema urinário, na pele e na glândula mamária
- [] < IgM
- Normalmente secretados como dímeros
- Polímeros maiores de IgA são OCASIONALMENTE encontrados no soro
- Tem importância crítica na proteção dos tratos intestinal, respiratório e urogenital, da glândula mamária e dos olhos contra a invasão microbiana



DISTRIBUIÇÃO E FUNÇÕES DAS CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS - IGA

- Ativa fracamente a via clássica do sistema complemento
- Opsonina menos potente
- Aglutina antígenos particulados e neutraliza vírus
- Impede a aderência microbiana a superfície corpórea

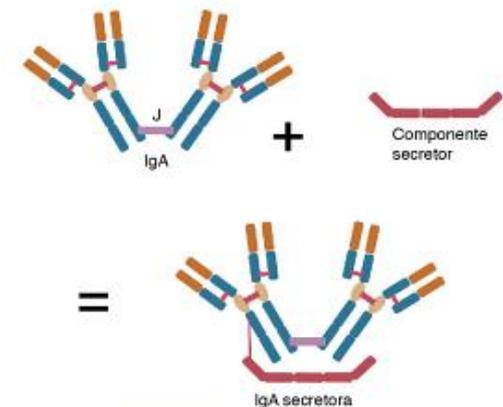


FIGURA 16-6 Estrutura da IgA e da S-IgA. O componente secretor é composto por cinco domínios de imunoglobulina ligados. Ele é encontrado na superfície de certas células epiteliais, onde age como um receptor para as imunoglobulinas poliméricas (pIgR). Pode ainda ligar-se à IgM.

DISTRIBUIÇÃO E FUNÇÕES DAS CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS - IGE

- Produzido por plasmócitos localizados abaixo da pele e mucosa, e ao longo dos vasos sanguíneos no tecido conjuntivo
- [] extramente < no soro ou líquidos extracelulares
- Desencadeia a inflamação aguda atuando como uma molécula de transdução de sinais
- Liga-se fortemente a receptores presentes nos mastócitos e nos basófilos
- Quando o antígeno se liga ao IgE, uma rápida liberação de moléculas inflamatórias é desencadeada
- Aumentar a defesa local e ajudar a eliminar o invasor



DISTRIBUIÇÃO E FUNÇÕES DAS CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS - IGE

- Medeia as reações de hipersensibilidade tipo I e é grandemente responsável pela imunidade a helmintos
- Meia vida mais curta de todas as Ig's
- Rapidamente destruída pelo aquecimento brando

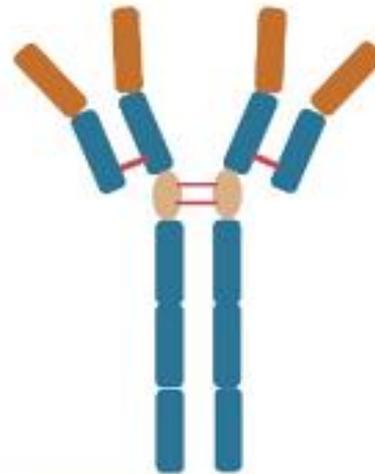


FIGURA 16-7 Estrutura da IgE. Note a presença de quatro domínios constantes e de uma dobradiça na cadeia pesada.



DISTRIBUIÇÃO E FUNÇÕES DAS CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS - IGD

- Equinos, bovinos, ovinos, suínos, cães, peixes ósseos, roedores e primatas, mas não foi encontrado em coelhos, galinhas ou em gatos
- BCR
- Pequena quantidade é secretada no sangue
- Evolutivamente lábil e apresenta muitas variações em sua estrutura
- É destruída por aquecimento brando

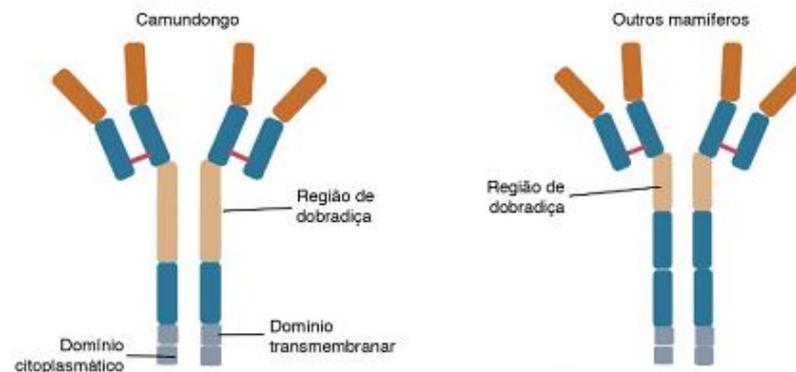
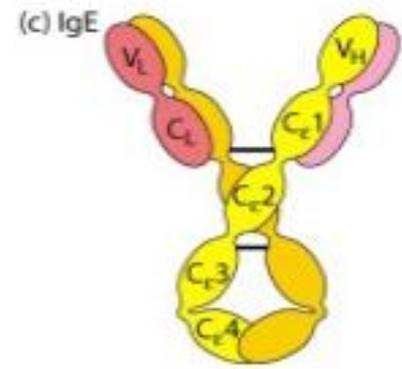
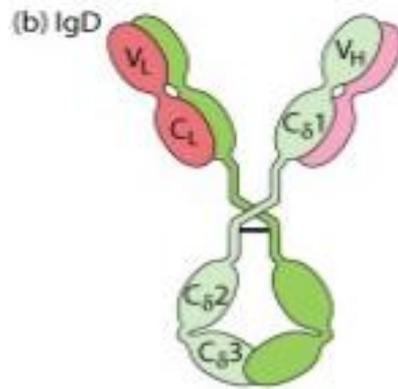
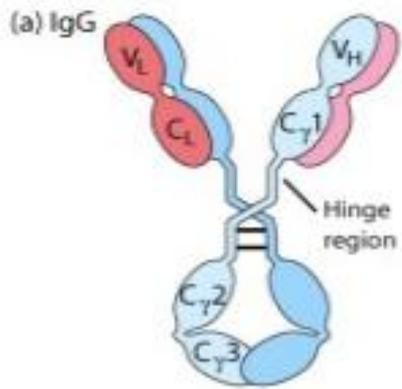
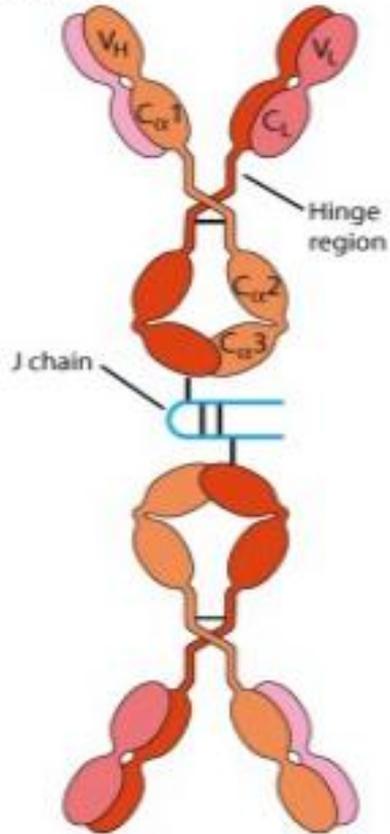


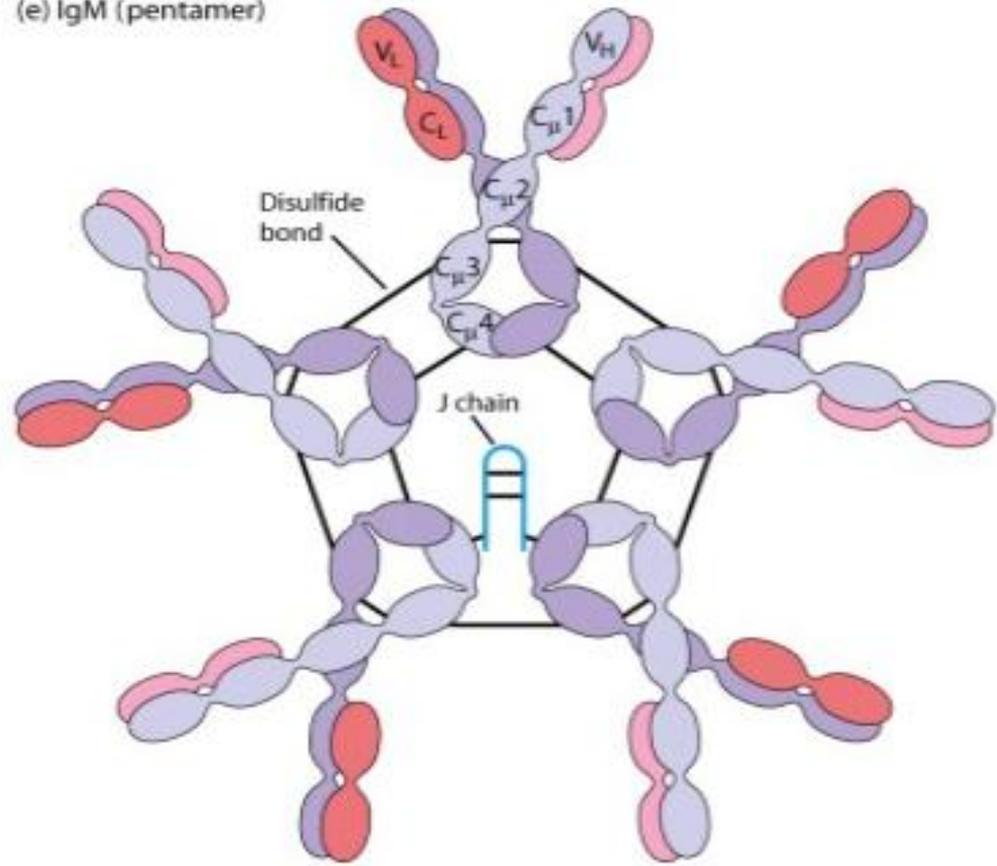
FIGURA 16-8 Estrutura da IgD em camundongos e outros mamíferos. Note que a região da dobradiça na IgD murina é longa e exposta, o que torna a molécula muito instável.



(d) IgA (dimer)



(e) IgM (pentamer)



SUBCLASSES DE IG G

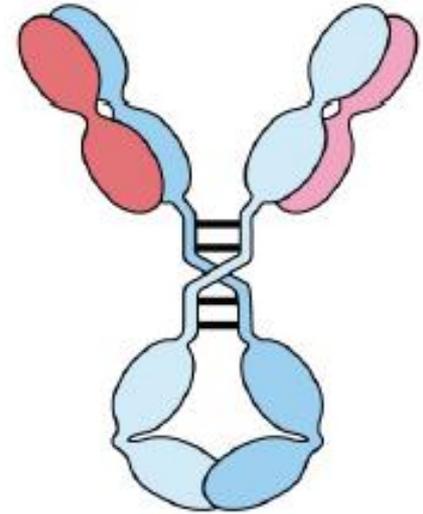
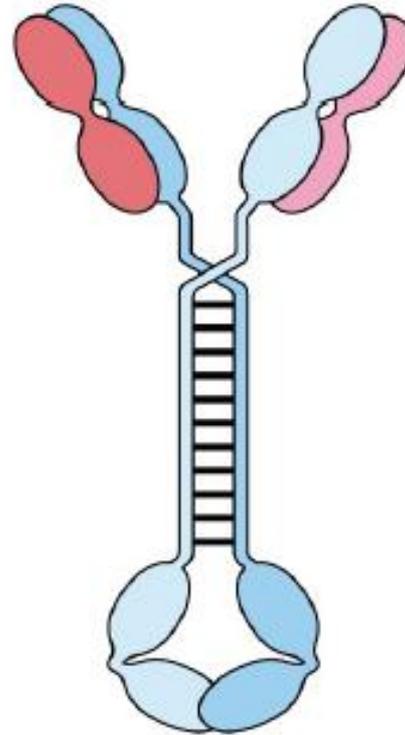
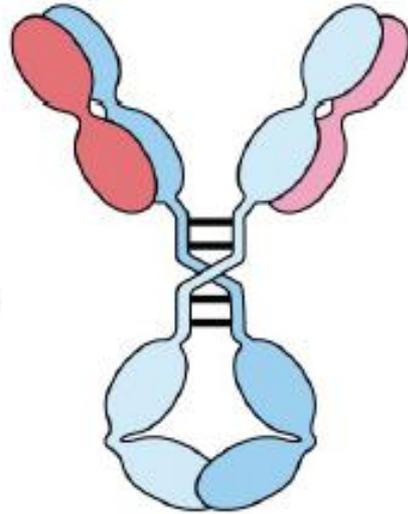
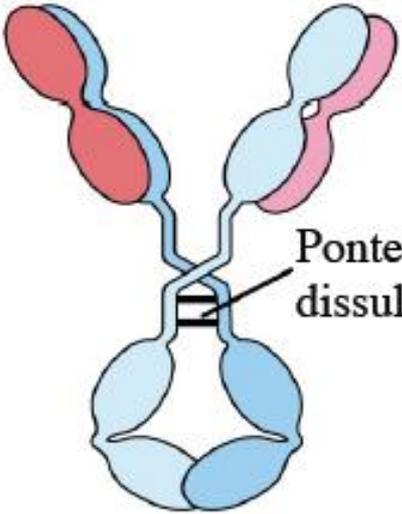
IgG1

IgG2

IgG3

IgG4

Pontes
dissulfeto

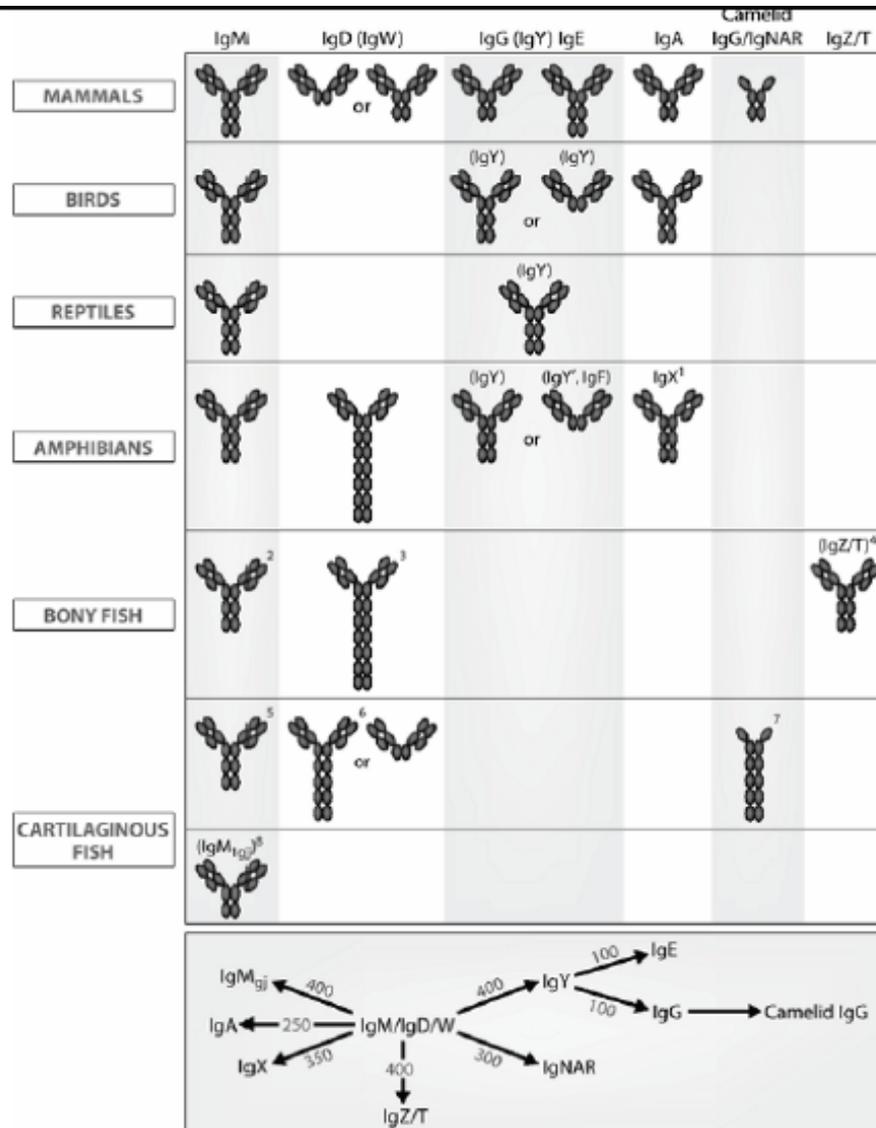


Atividade funcional	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralização	+	-	++	++	++	++	++	-
Oponização	+	-	+++	*	++	+	+	-
Sensibilização para morte por células NK	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensibilização de mastócitos	-	-	+	-	+	-	-	+++
Ativa o sistema do complemento	+++	-	++	+	+++	-	+	-
Distribuição	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transporte através do epitélio	+	-	-	-	-	-	+++ (dímero)	-
Transporte através da placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Difusão para sítios extravasculares	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monômero)	+
Níveis séricos médios (mg mL ⁻¹)	1,5	0,04	9	3	1	0,5	2,1	3 × 10 ⁻⁵

Figura 9.19 Cada classe de imunoglobulina humana tem funções especializadas e distribuição única. As principais funções efetoras de cada classe (+++) estão marcadas em vermelho-escuro; funções menos importantes (++) são mostradas em rosa-escuro, e funções muito menos importantes (+), em rosa-claro. As distribuições estão marcadas similarmente, com os níveis médios no soro sendo mostrados na linha de baixo. IgA1 tem duas subclasses, IgA 1 e IgA2. A coluna de IgA refere-se às duas. *A IgG2 pode atuar como uma opsonina na presença de um receptor Fc do alotipo apropriado, encontrado em cerca de 50% das pessoas brancas.

IgG		IgM		IgA		IgE		IgD
↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑
Infecções granulomatosas crônicas	Agamaglobulinemia	Macroglobulinemia de Waldenström	Agamaglobulinemia	Síndrome de Wiskott-Aldrich	Ataxia telangiectasia hereditária	Doenças de pele atópicas tais como eczema	Agamaglobulinemia congênita	Infecções crônicas
Infecções de todos os tipos	Aplasia linfóide	Tripanosomiase	Desordens linfoproliferativas (certos casos)	Cirrose hepática (na maioria dos casos)	Aplasia linfóide	Febre do feno		Mielomas de IgD
Hiperimunização	Deficiência seletiva IgG, IgA	Actinomicose	Aplasia linfóide	Mieloma de IgA	Leucemia linfoblástica aguda	Asthma		
Doenças hepáticas	Mieloma de IgA	Doença de Carrión (bartonelo se)	Mieloma de IgG e IgA		Leucemia linfoblástica crônica	Choque anafilático		
Desnutrição (severa)	Proteinemia de Bence Jones	Malária	Disgamaglobulinemia		Síndromes de mal absorção	Mieloma de IgE		

Origem e evolução dos Anticorpos



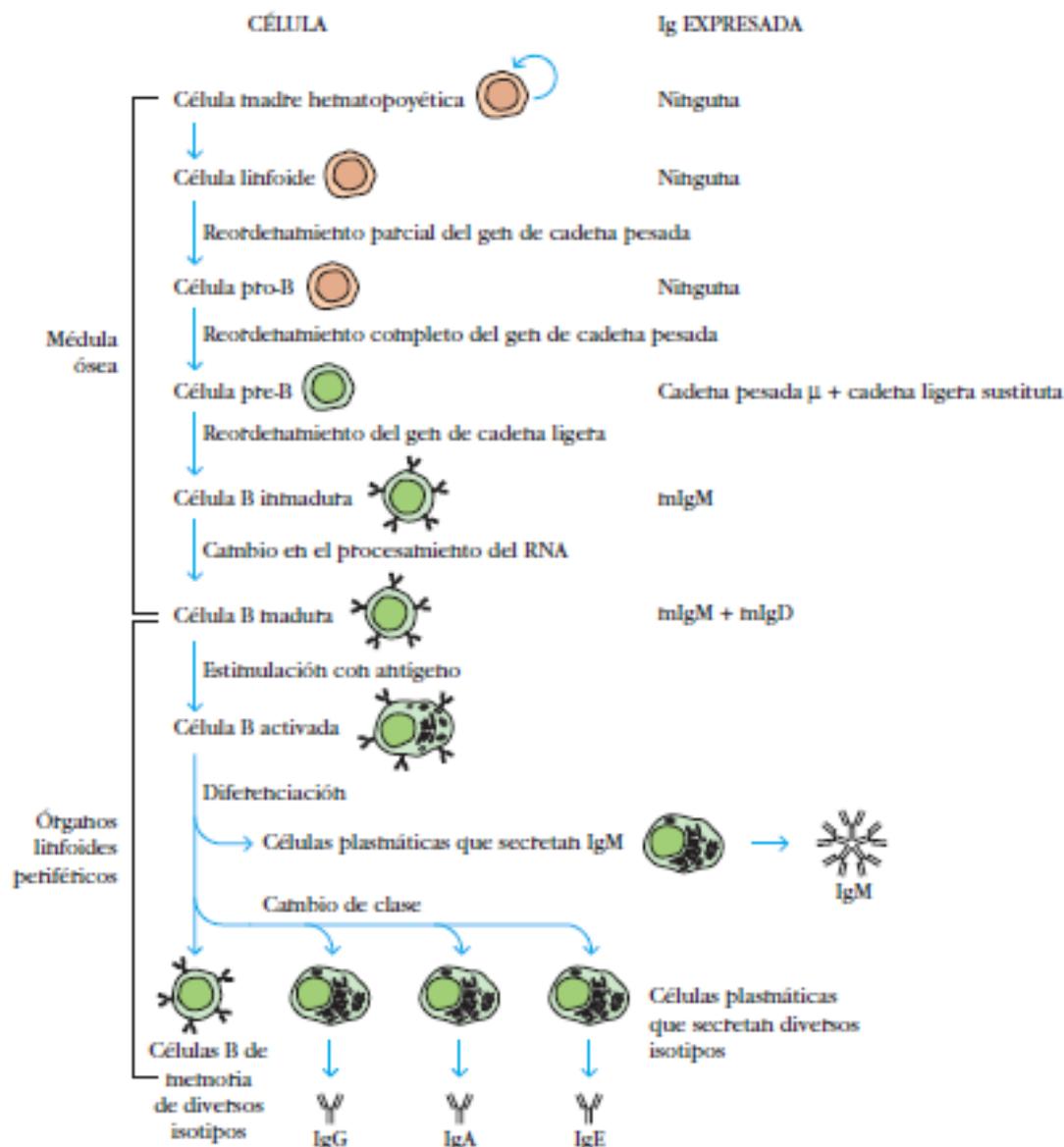
Quadro 16-1 | O Curioso Caso do Camelo

Os membros da família dos camelídeos, tanto do Velho quanto do Novo Mundo (camelos e lhamas), apresentam três subclasses de IgG: IgG1, IgG2 e IgG3. A IgG1 apresenta uma estrutura convencional, de quatro cadeias, e, portanto, seu peso molecular é 170 kDa. Já a IgG2 e a IgG3, que juntas compõem cerca de 75% das imunoglobulinas dos camelos, são dímeros de cadeias pesadas de 100 kDa que não apresentam cadeias leves! Além disso, as cadeias pesadas da IgG2 dos camelos não possuem o domínio C_{H1}, mas compensam este fato apresentando uma região da dobradiça muito longa. Apesar da ausência das cadeias leves, estas moléculas ainda podem se ligar a muitos antígenos. Notou-se que estes anticorpos se ligam com eficiência aos sítios de ligação ao substrato das enzimas. Estudos mostram também que o sítio de ligação ao antígeno das cadeias pesadas (o paratopo) é bastante convexo. Isto permite que ele se encaixe perfeitamente no sítio ativo côncavo de uma enzima. Desta forma, os anticorpos de cadeia única podem apresentar uma vantagem estrutural sobre as outras imunoglobulinas convencionais na neutralização da atividade enzimática.

Fonte: Paul, WE. Evolution of the Immune System. Cap. 3. Fundamental Immunology, 2008.



FIGURA 5-1 PARA VISUALIZACIÓN DE CONCEPTOS: Desarrollo de la célula B



Los fenómenos que ocurren durante la maduración en la médula ósea no requieren antígeno, pero sí la activación y diferenciación de células B maduras en órganos linfoides periféricos. Los

nombres mIgM y mIgD se refieren a inmunoglobulinas relacionadas con membrana. IgG, IgA e IgE son inmunoglobulinas secretadas.



ANTICORPOS MONOCLONAIS

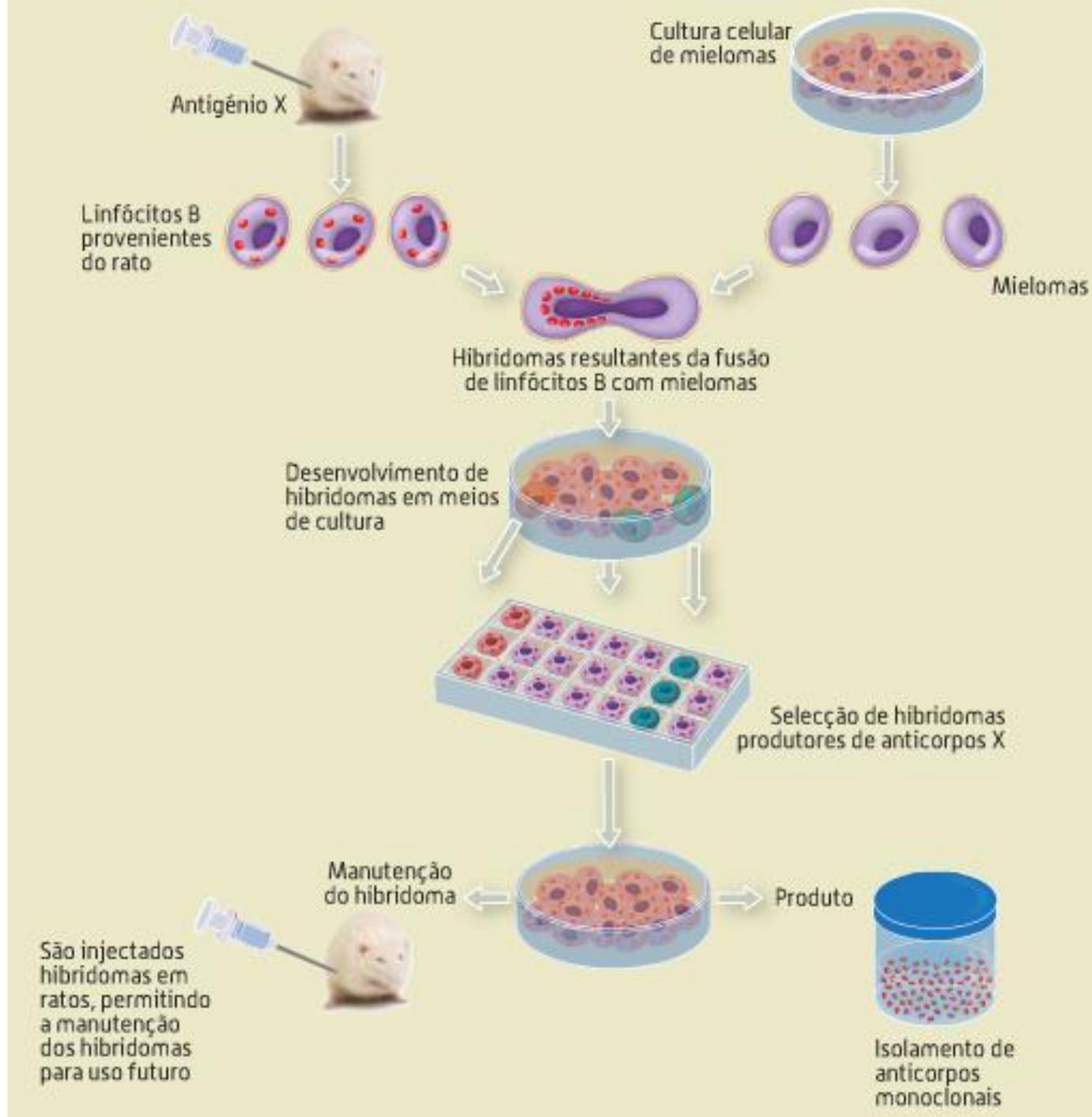
- Em 1975
- Georges Kohler e Cesar Milstein: anticorpo monoclonal
- Através da fusão do plasmócito com uma célula do mieloma (uma célula plasmática cancerosa)
- Célula híbrida (hibridoma): propriedades de crescimento imortal da célula do mieloma e secretava o Ac produzido pelo plasmócito
- Produto de um único clone de plasmócitos
- Uniforme em estrutura, especificidade e afinidade
- Anticorpos de um clone -imunoquimicamente idênticos e reagem com um epítopo específico
- Ratos



PRODUÇÃO DE SOROS MONOCLONAIS

- A. Imunização de um animal
- B. Colheita de plasmócitos no baço desse animal.
- C. Fusão desses plasmócitos (curto tempo de vida) com células de mieloma (longo tempo de vida).
- D. Colocação individual das células resultantes da fusão em cultura de modo a poder recolher-se os anticorpos por elas produzidos.
- E. Testes para saber suas características.
- F. Manutenção das culturas (clones) que demonstrem características úteis e destruição das restantes.
- G. Recolha sistemática dos anticorpos produzidos pelo clone que passam a constituir o soro monoclonal

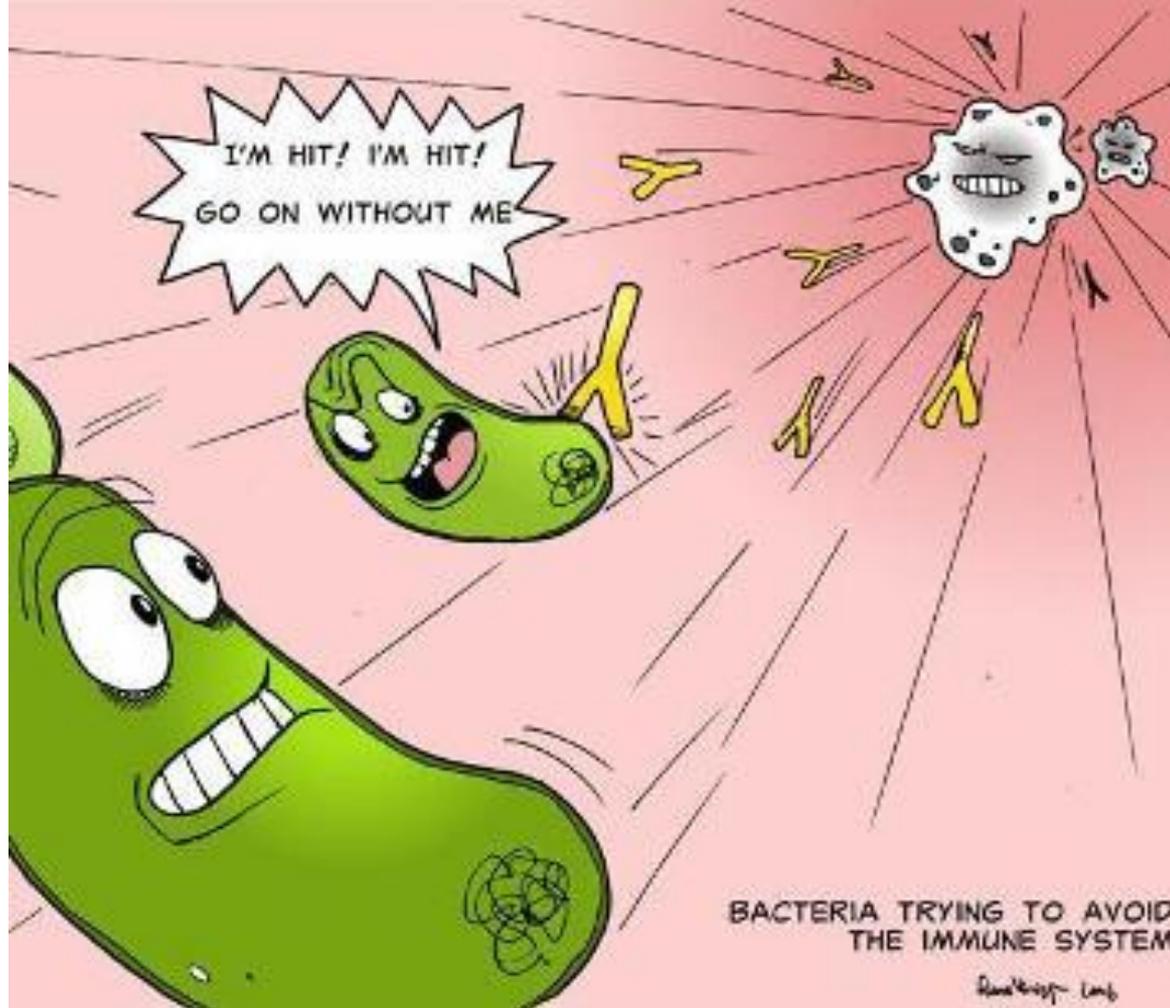




ANTICORPOS MONOCLONAIS

- Reagentes para diagnóstico, exames de imagem e procedimentos terapêuticos na clínica médica
- Detecção de gravidez, diagnóstico de numerosos microrganismos patogênicos, medidas de níveis sanguíneos de várias drogas, tipagem sanguínea, tipagem de antígenos de histocompatibilidade, caracterização fenotípica de diversos tipos celulares e detecção de antígenos produzidos por determinados tumores
 - Detecção ou localização de antígenos tumorais, permitindo diagnósticos precoces de alguns tumores primários ou metastáticos nos pacientes
 - Na imunoterapia, o Ac MO específico para um determinado Ag tumoral de superfície, acoplado com um quimio ou radioterápico, pode ser potente agente terapêutico





- Janeway Murphy, Travers & Walport, **Imunobiologia**, Ed. Artmed, 7a. edição, 2009
- TIZARD, Ian R. **Imunologia veterinária: uma introdução**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009



OBRIGADA!!!

prisciladiniz_vet@yahoo.com.br

