

c0080 Anticorpos: receptores solúveis de antígenos

OBJETIVOS DIDÁTICOS

- p0135 *Depois de ler este capítulo, você deve ser capaz de:*
- u0130 • Explicar a relação entre BCRs e anticorpos circulantes.
 - u0135 • Reconhecer que mamíferos produzem cinco classes de imunoglobulinas: imunoglobulina G (IgG), IgM, IgA, IgE e IgD.
 - u0140 • Descrever como a IgG é a imunoglobulina predominante no soro e é a principal responsável pela defesa sistêmica.
 - u0145 • Explicar por que a IgM é produzida principalmente durante a resposta imune primária.
 - u0150 • Descrever brevemente o papel da IgA nas superfícies corpóreas. Qual é sua função?
 - u0155 • Explicar que a IgE atua na imunidade contra vermes parasitas e como causadora de alergias.
 - Reconhecer que a IgD é encontrada na superfície de linfócitos imaturos e que sua função não está bem definida. u0160
 - Descrever a estrutura básica de cada uma das cinco classes de imunoglobulina. u0165
 - Explicar a importância das subclasses de imunoglobulina (ou isotipos). u0170
 - Explicar como os genes da cadeia pesada da imunoglobulina fazem troca de classe. u0175
 - Explicar como as imunoglobulinas podem existir nas formas solúvel e ligada à célula. u0180
 - Compreender a estrutura única das imunoglobulinas do boi e do camelo. u0185

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

- u0010 **Imunoglobulinas, 162**
- u0015 **Classes de imunoglobulina, 163**
 - u0020 Imunoglobulina G, 163
 - u0025 Imunoglobulina M, 164
 - u0030 Imunoglobulina A, 165
 - u0035 Imunoglobulina E, 165
 - u0040 Imunoglobulina D, 165
- u0045 **Estrutura tridimensional das imunoglobulinas, 167**
- u0050 **Variantes de imunoglobulina, 168**
 - u0055 Subclasses, 168
 - u0060 Alótipos, 168
 - u0065 Idiotipos, 168
- Produção das cadeias pesadas de imunoglobulina, 168**
 - Recombinação para Troca de Classe, 169 u0075
 - Receptores de Antígeno da Célula B e Imunoglobulinas Solúveis, 169 u0080
- Imunoglobulinas dos mamíferos domésticos, 170**
 - Cavalos, 170 u0090
 - Bois, 170 u0095
 - Ovelhas, 171 u0100
 - Porcos, 171 u0105
 - Cães e Gatos, 172 u0110
 - Primatas, 172 u0115
 - Outros Mamíferos, 172 u0120

p0205 As propriedades dos receptores de antígeno de células B (BCRs) foram discutidas no capítulo anterior. No entanto, esses receptores não são restritos à superfície da célula B. Uma vez que a resposta da célula B é iniciada, ela se torna um plasmócito, e seus receptores de antígeno são produzidos em quantidades enormes e despejados no fluido circundante, onde agem como anticorpos. Esses anticorpos ligam antígenos estranhos e os marcam para destruição ou eliminação. Anticorpos são encontrados em vários fluidos corporais, mas estão presentes em maior concentração no soro sanguíneo. Anticorpos precisam defender um animal contra muitos tipos diferentes de micróbios, incluindo bactérias, vírus, helmintos e protozoários. Eles também precisam atuar em vários ambientes diferentes, como,

por exemplo, no sangue ou leite, ou nas superfícies corporais. Não é surpresa, portanto, que existam diversas classes de imunoglobulina. Cada classe é otimizada para atuar em um ambiente específico. Por exemplo, a IgA protege as superfícies corporais. As imunoglobulinas também podem ser otimizadas para atividade contra um grupo específico de patógenos. Por exemplo, a IgE é importante na defesa contra vermes parasitas.

IMUNOGLOBULINAS

st0020
p0210 As moléculas de anticorpo são glicoproteínas chamadas imunoglobulinas (abreviadas como Ig). Existem cinco classes estruturais (ou isotipos) de imunoglobulinas. A classe encontrada em

t0010

TABELA 16.1 Principais Classes de Imunoglobulinas nos Mamíferos Domésticos

Propriedade	CLASSE DA IMUNOGLOBULINA				
	IgM	IgG	IgA	IgE	IgD
Peso molecular	900.000	180.000	360.000	200.000	180.000
Subunidades	5	1	2	1	1
Cadeia pesada	μ	γ	α	ϵ	δ
Principalmente sintetizada em:	Baço e linfonodos	Baço e linfonodos	Tratos respiratório e intestinal	Tratos respiratório e intestinal	Baço e linfonodos

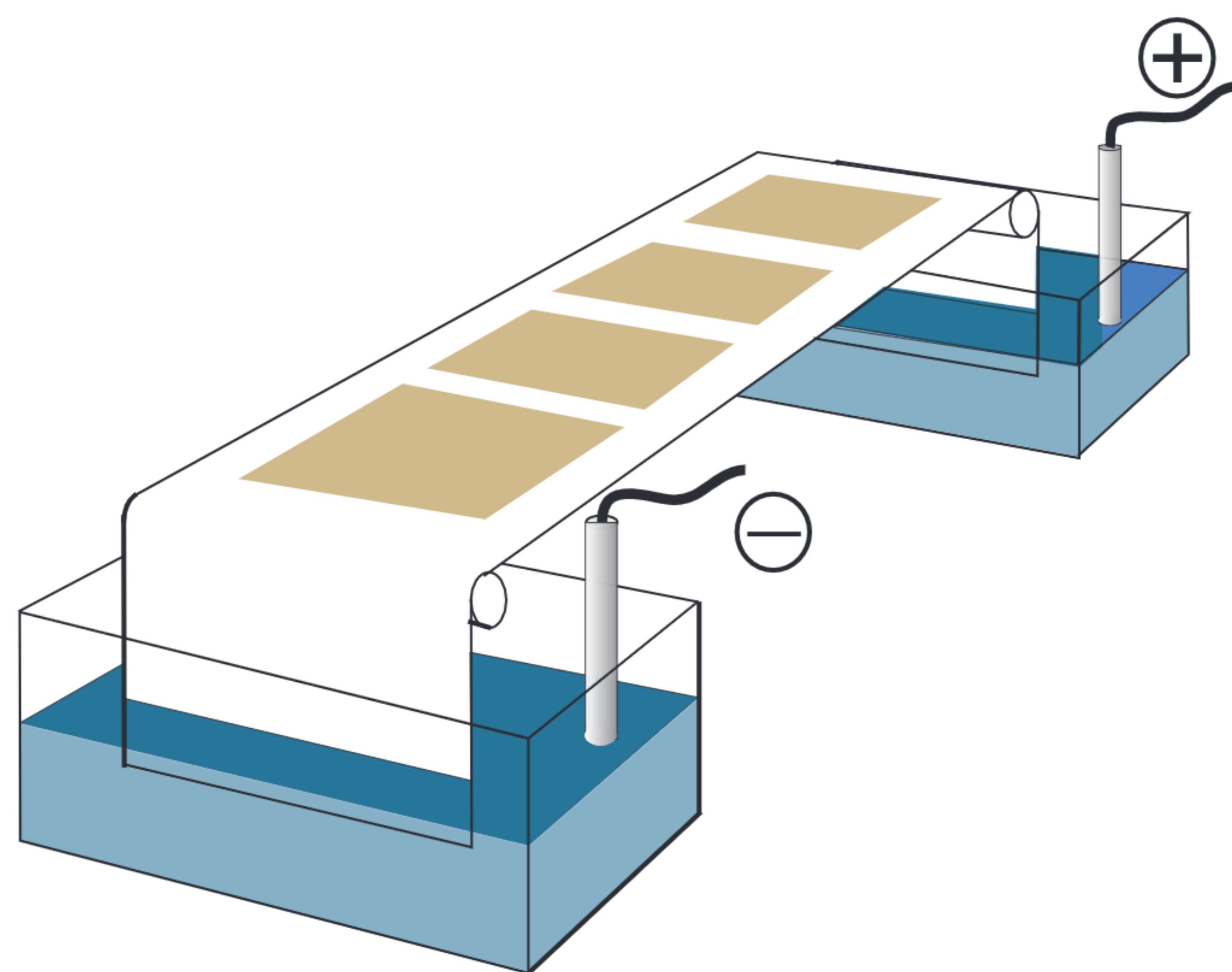


FIG. 16.1 Eletroforese de uma mistura de proteínas em uma tira de papel ou outro suporte. O suporte faz uma ponte entre os dois reservatórios de tampão e um potencial elétrico é aplicado através dele. É uma maneira conveniente de se analisar proteínas séricas.

concentrações mais altas no soro é chamada de imunoglobulina G (abreviada IgG). A classe com a segunda concentração mais alta no soro (na maioria dos mamíferos) é a imunoglobulina M (IgM). A terceira maior concentração na maior parte dos mamíferos é a imunoglobulina A (IgA). No entanto, a IgA é a imunoglobulina predominante em secreções: saliva, leite e fluido intestinal. A imunoglobulina D (IgD) é primariamente um BCR, raramente encontrada em fluidos corporais. A imunoglobulina E (IgE) é encontrada em concentrações muito baixas no soro e medeia as reações alérgicas. As características de cada uma dessas classes estão listadas na Tabela 16.1.

Quando o soro passa por eletroforese, suas proteínas se separam em quatro frações principais (Fig. 16.1). A fração de carga mais negativa é composta por uma única proteína homogênea chamada albumina sérica. As outras três frações contêm proteínas classificadas em α , β e γ globulinas, de acordo com sua mobilidade eletroforética (Fig. 16.2). A maior parte das imunoglobulinas são encontradas na fração γ globulinas. As moléculas de imunoglobulina são formadas por quatro cadeias peptídicas ligadas. Juntas elas formam uma molécula simétrica bilateralmente, com formato de Y, com duas regiões idênticas Fab ligadas ao tronco chamado de região Fc (Capítulo 15). As regiões Fab ligam antígenos, e a região Fc liga células e ativa o complemento.

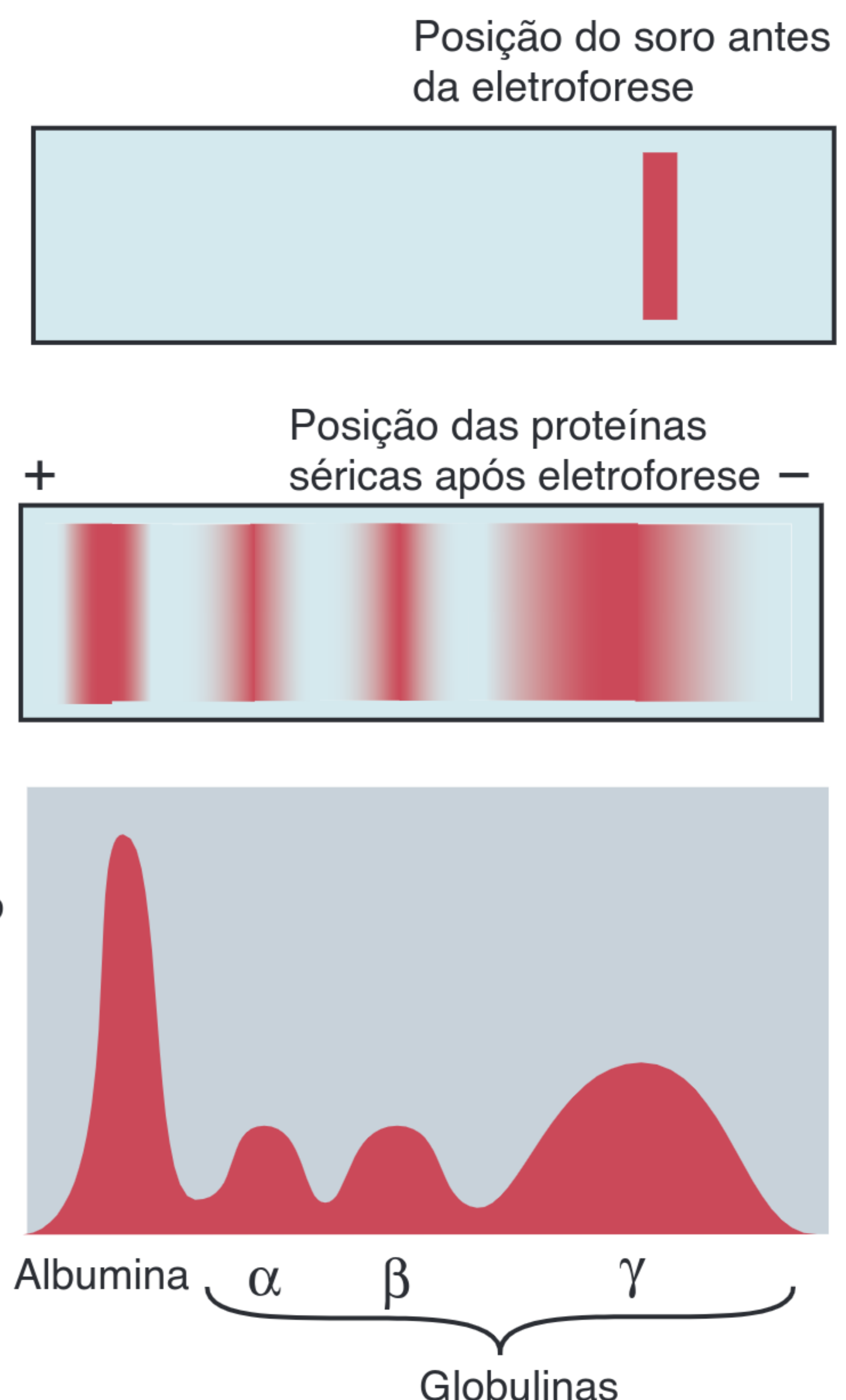


FIG. 16.2 Diagrama esquemático mostrando o resultado da eletroforese de soro total. Quatro picos principais aparecem consistentemente: a albumina e três picos de globulinas. As globulinas são classificadas como α -, β - e γ -globulinas.

CLASSES DE IMUNOGLOBULINA

Imunoglobulina G

A IgG é produzida por plasmócitos no baço, linfonodos e medula óssea. É a imunoglobulina encontrada em maior concentração no sangue (Tabela 16.2) e desempenha papel majoritário nas defesas mediadas por anticorpos. Ela tem peso molecular de aproximadamente 180 kDa e estrutura típica de BCR com duas cadeias leves idênticas e duas cadeias pesadas γ idênticas (Fig. 16.3). Suas cadeias leves podem ser do tipo κ ou λ . Por ser a menor das moléculas de imunoglobulina, a IgG consegue escapar dos vasos sanguíneos com mais facilidade do que as demais. Isso é especialmente importante na inflamação, quando a permeabilidade vascular aumentada permite que a IgG participe da defesa dos tecidos e das superfícies corporais. A IgG se liga a antígenos específicos, tais como os encontrados

nas bactérias. A ligação das moléculas de anticorpo às bactérias pode causar grumos (aglutinação) e opsonização. Anticorpos IgG ativam a via clássica do complemento somente quando um número suficiente de moléculas tiver se agregado na superfície antigênica (Capítulo 4).

st0035 **Imunoglobulina M**

p0225 A IgM é produzida por plasmócitos nos órgãos linfoides secundários. Ela apresenta a segunda maior concentração, após a IgG, no soro da maioria dos mamíferos. Quando ligada à superfície de uma célula B e atuando como um BCR, a IgM é um monômero de 180-kDa. No entanto, a forma secretada da IgM é constituída por cinco (ocasionalmente seis) unidades de 180-kDa unidas por pontes dissulfeto formando uma estrutura

circular. O peso molecular total é de 900 kDa (Fig. 16.4). Um pequeno polipeptídeo chamado cadeia J (15 kDa) une duas unidades até completar o círculo. Cada monômero de IgM é uma estrutura convencional de imunoglobulina e é formado duas cadeias leves κ ou λ e duas cadeias pesadas μ ; as cadeias μ diferem das cadeias γ porque têm um quarto domínio constante (C_{H4}) e um segmento adicional de 20 aminoácidos na região C-terminal, mas não possuem a região da dobradiça. O sítio de ativação do complemento na IgM está localizado no domínio C_{H4} .

A IgM é a principal imunoglobulina produzida durante a resposta imune primária (Fig. 16.5). Quantidades menores

t0015 **TABELA 16.2 Níveis Séricos de Imunoglobulina em Animais Domésticos e Humanos**

Espécies	NÍVEIS DE IMUNOGLOBULINA (MG/DL)			
	IgG	IgM	IgA	IgE
Cavalos	1000-1500	100-200	60-350	4-106
Bois*	1700-2700	250-400	10-50	
Ovelhas	1700-2000	150-250	10-50	
Porcos	1700-2900	100-500	50-500	
Cães	1000-2000	70-270	20-150	2,3-4,2
Gatos [†]	400-2000	30-150	30-150	
Galinhas	300-700	120-250	30-60	
Humanos	800-1600	50-200	150-400	0,002-0,05

*Os bois apresentam diferenças sazonais significativas nos níveis séricos de imunoglobulinas.

†Os níveis de imunoglobulinas em gatos "livres de patógenos" (SPF) é cerca da metade daqueles encontrados em gatos de estimação.

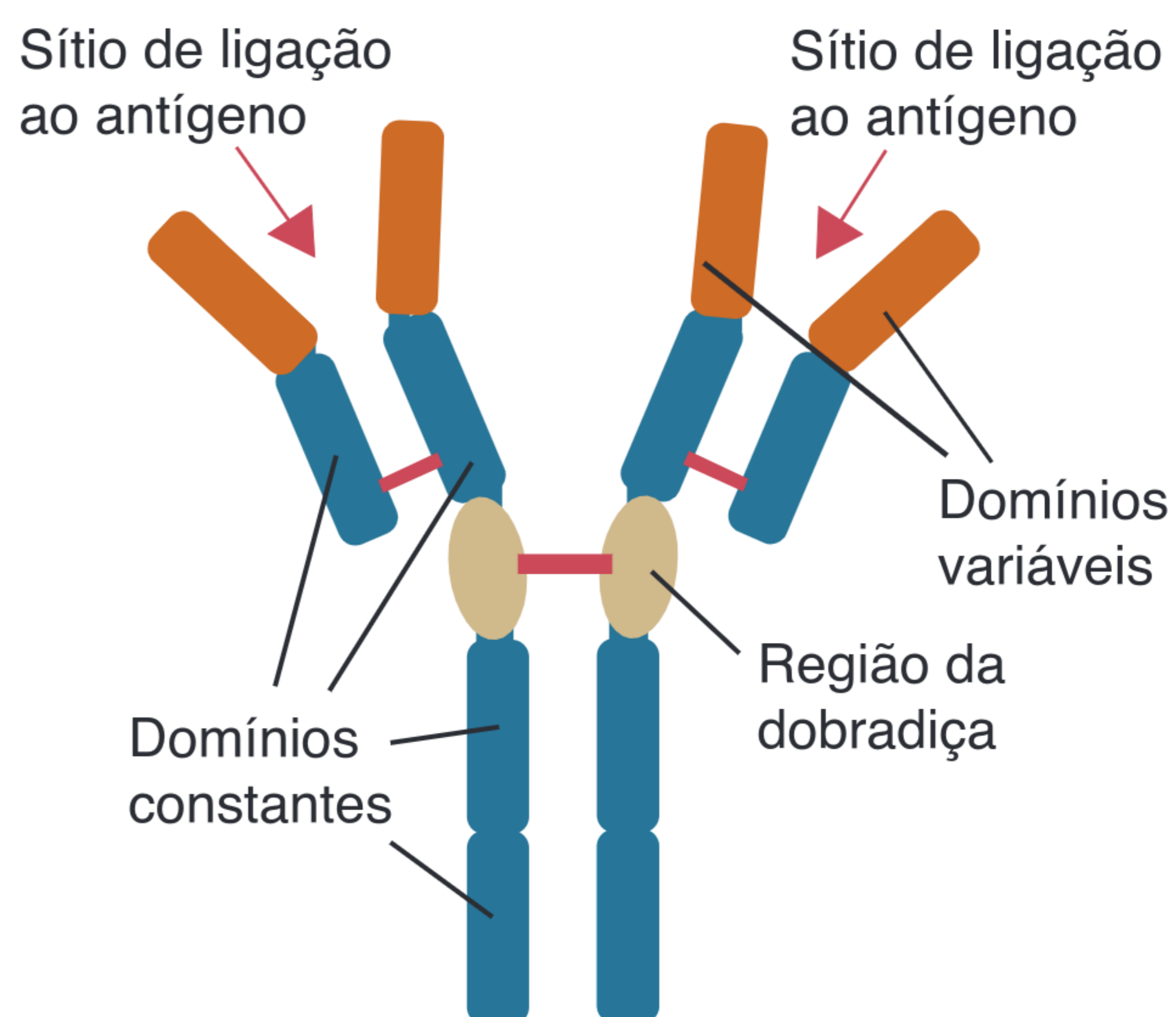


FIG. 16.3 Estrutura da IgG, a típica molécula de imunoglobulina. Compare esta com a Fig. 15.1, um BCR típico.

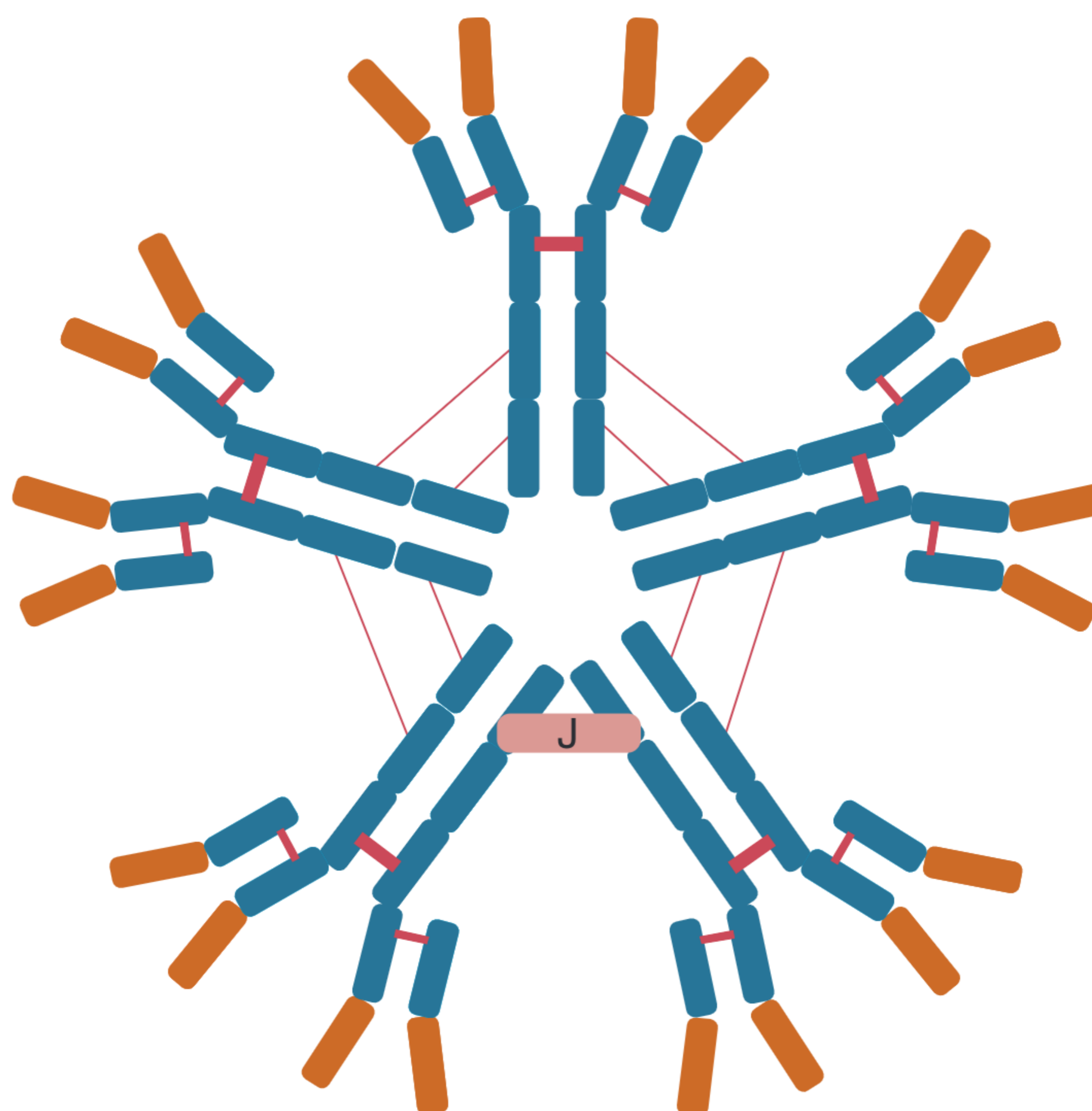


FIG. 16.4 Estrutura da IgM.

f0025

também são produzidas nas respostas secundárias. Apesar de produzida em pequenas quantidades, a IgM é mais eficiente (em base molar) do que a IgG na ativação do complemento, opsonização, neutralização de vírus e aglutinação. Por causa do seu grande tamanho, as moléculas de IgM raramente chegam nos fluidos tissulares, mesmo durante a inflamação aguda.

st0040 **Imunoglobulina A**

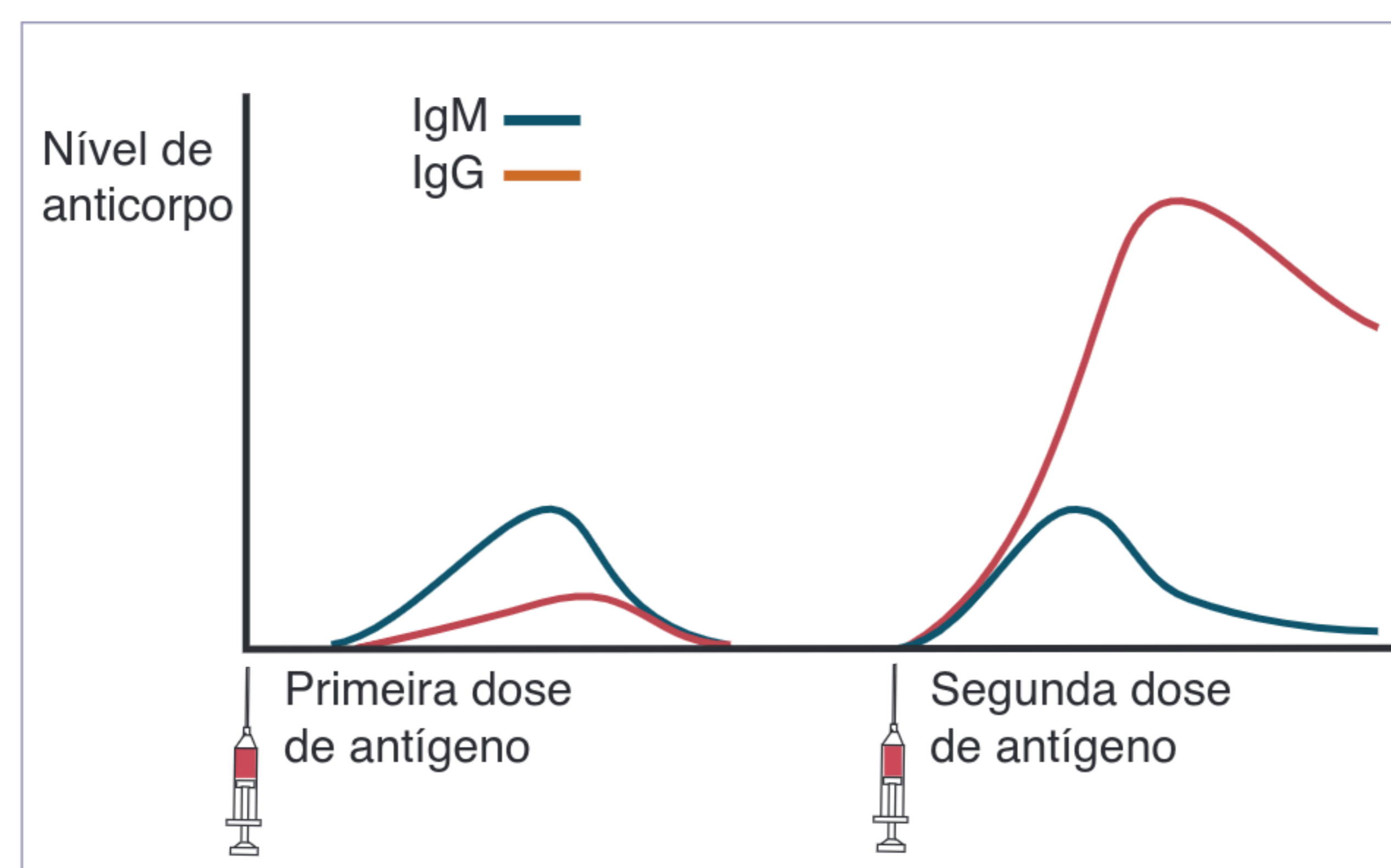
p0235 A IgA é produzida por plasmócitos localizados sob as superfícies do corpo: paredes intestinais, trato respiratório, sistema urinário, pele e glândula mamária. Apesar de produzida em grandes quantidades, a maior parte vai para o intestino, brônquios ou leite. Como resultado, sua concentração sérica na maioria dos mamíferos costuma ser mais baixa do que a da IgM. Os monômeros de IgA possuem peso molecular de 150 kDa, mas ela é normalmente secretada como dímero. Cada monômero de IgA é composto por duas cadeias leves e duas cadeias pesadas α contendo três domínios constantes. Na IgA dimérica, os dois monômeros estão unidos por uma cadeia J (Fig. 16.6). Polímeros maiores de IgA são ocasionalmente encontrados no soro.

p0240 A IgA produzida nas superfícies do corpo é transportada através das células epiteliais até as secreções externas ligada ao receptor de imunoglobulina polimérica (pIgR) ou componente secretório (veja Fig. 22.13). O componente secretório é um peptídeo que se liga aos dímeros de IgA, formando a IgA secretória (SIgA). Ele protege a IgA da digestão pelas proteases intestinais.

p0245 A SIgA é a principal imunoglobulina nas secreções externas de não ruminantes. Assim, possui importância crucial na proteção dos tratos intestinal, respiratório e urogenital, da glândula mamária e dos olhos durante a invasão microbiana. A IgA não ativa a via clássica do complemento, nem atua como opsonina. No entanto, ela pode aglutinar antígenos particulados e neutralizar vírus. A IgA previne a aderência de micróbios invasores às superfícies do corpo. Por causa de sua importância, a IgA é examinada em detalhes no Capítulo 22.

st0045 **Imunoglobulina E**

p0250 A IgE, como a IgA, é feita principalmente por plasmócitos localizados sob as superfícies corpóreas. É uma imunoglobulina típica, em formato Y, formada por quatro cadeias com quatro domínios constantes nas cadeias pesadas ϵ e peso molecular de



f0030 **FIG. 16.5** Quantidades relativas de cada classe de imunoglobulina produzidas durante as respostas imunes primária e secundária. Note que a IgM predomina na resposta imune primária, enquanto a IgG predomina nas respostas mais tardias.

190 kDa (Fig. 16.7). A maior parte da IgE fica ligada aos mastócitos tissulares e é encontrada em concentrações extremamente baixas no soro. Como resultado, a IgE não atua ligando-se aos antígenos, como as outras imunoglobulinas. Ela inicia a inflamação aguda atuando como molécula de transdução de sinal. As moléculas de IgE se ligam fortemente aos receptores Fc ϵ RI em mastócitos e basófilos. Quando o antígeno se liga a essa IgE, ele desencadeia a liberação de moléculas inflamatórias pelos mastócitos. A inflamação aguda local aumenta as defesas regionais e ajuda a eliminar invasores como os vermes parasitas. A IgE possui a meia-vida mais curta entre todas as imunoglobulinas (2-3 dias) e é rapidamente destruída por tratamento térmico moderado. A IgE é descrita em maiores detalhes no Capítulo 29.

Imunoglobulina D

A IgD está presente nos cavalos, bois, ovelhas, porcos, cães, roedores e primatas, mas não foi ainda detectada em coelhos e gatos. Está presente em vários peixes ósseos e em muitos

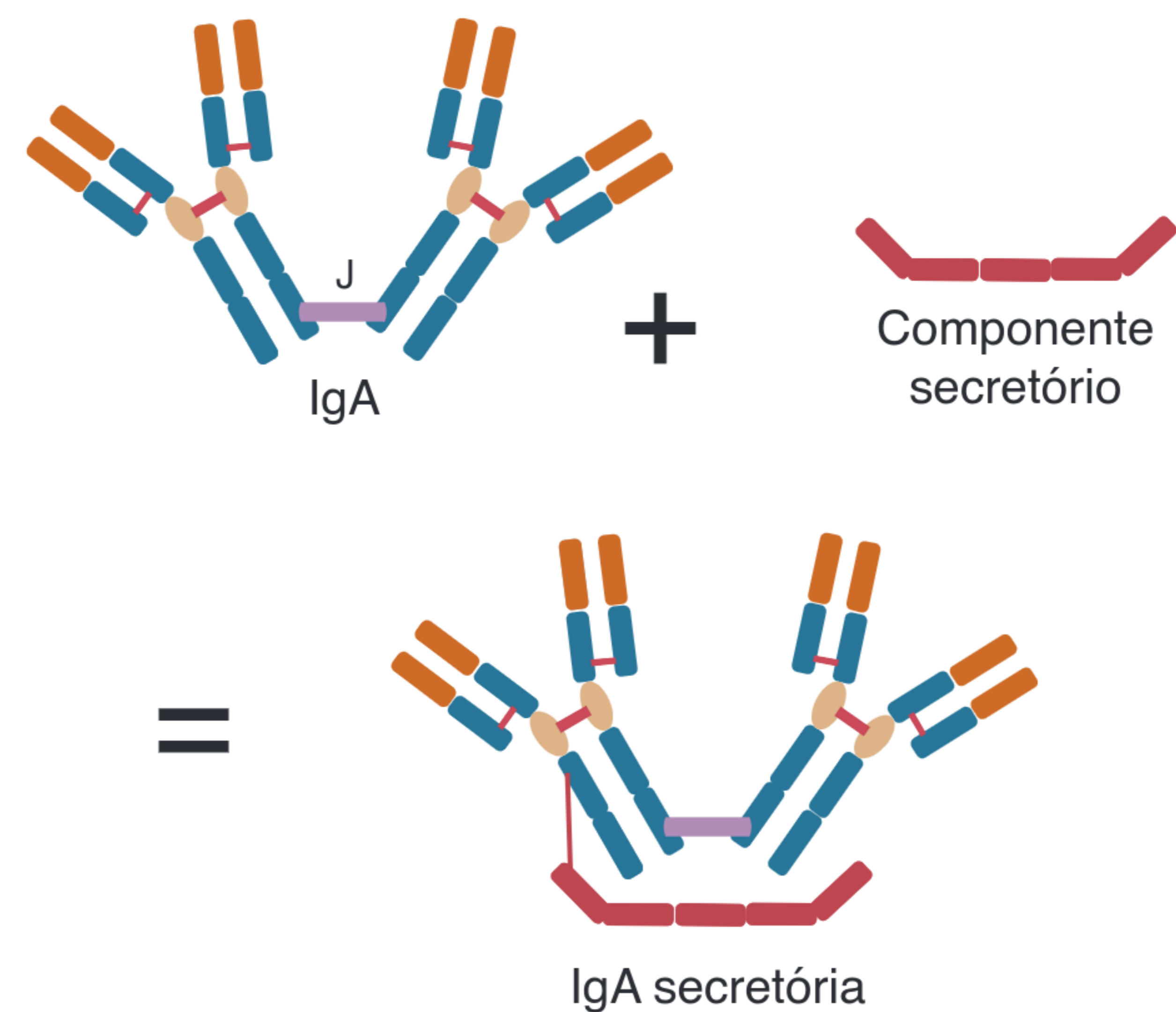


FIG. 16.6 Estrutura da IgA e da IgA secretória. O componente secretório é encontrado na superfície de certas células epiteliais, onde ele age como receptor para imunoglobulinas poliméricas (pIgR). Ele pode ligar também a IgM.

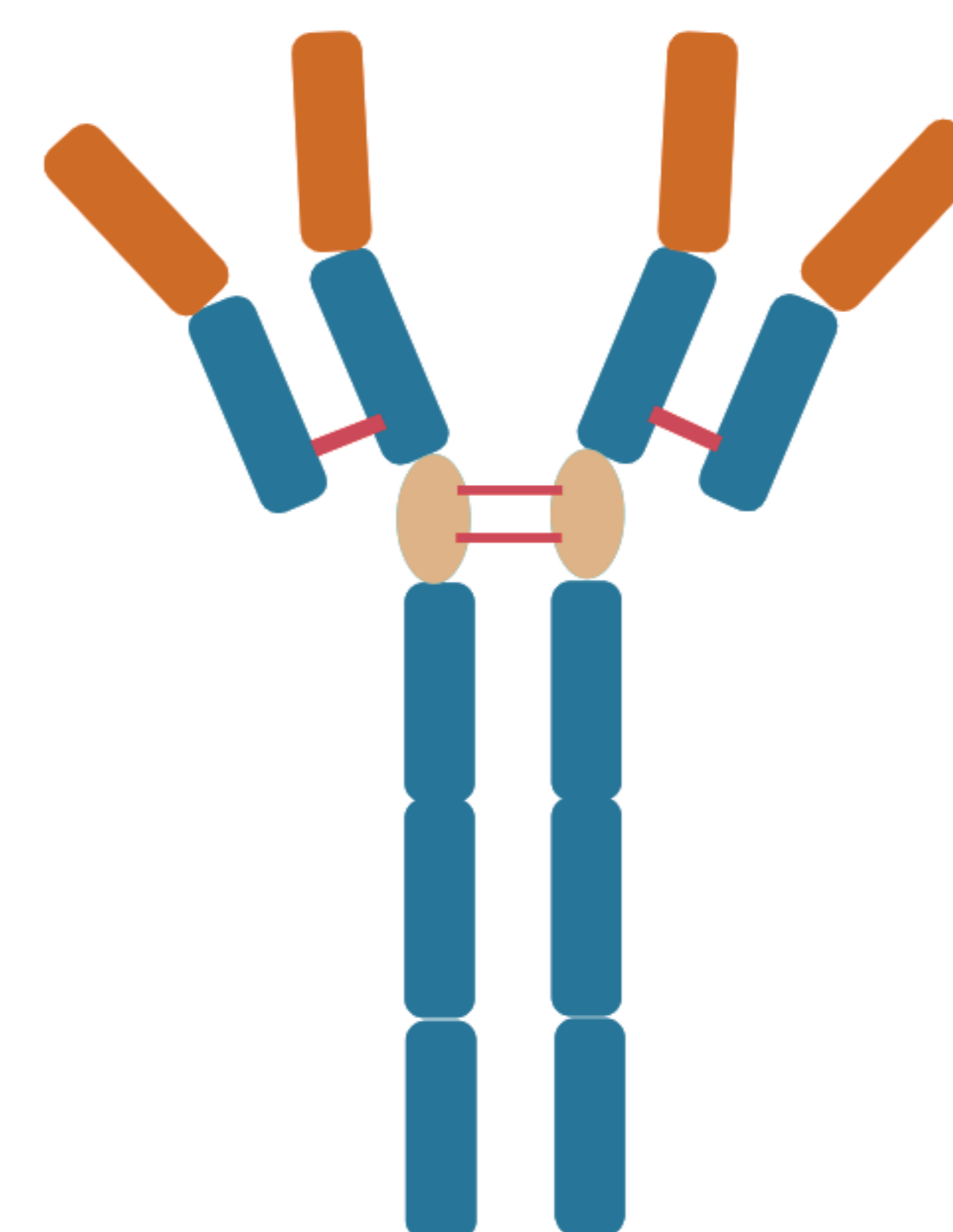


FIG. 16.7 Estrutura da IgE. Note a presença de quatro domínios constantes, além de uma dobradiça na cadeia pesada.

pássaros, mas não nas galinhas. Ela permanece presa às células B, e muito poucas são liberadas no sangue. As moléculas de IgD são constituídas por duas cadeias pesadas δ e duas cadeias leves. Ao contrário das demais classes de imunoglobulinas, a IgD apresenta muitas variações estruturais ao longo da evolução. Por exemplo, a IgD do camundongo não possui o domínio C δ 2, portanto apresenta apenas dois domínios constantes em suas cadeias pesadas. Ela tem peso molecular de cerca de 170 kDa (Fig. 16.8). Por outro lado, a IgD dos cavalos, bois, ovelhas, cães, macacos e humanos apresenta três domínios constantes na cadeia pesada e um longo domínio na dobradiça codificado por dois éxons (Fig. 16.9). A IgD do porco possui uma dobradiça curta, codificada por apenas um éxon. Em

bois, ovelhas e porcos, mas não em cavalos ou cães, o domínio C δ 1 é quase idêntico ao domínio C μ 1 da IgM, enquanto os demais domínios constantes são marcadamente diferentes. Em camundongos, os dois domínios da região constante (C δ 1 e C δ 3) são separados por uma longa região da dobradiça. Essa região da dobradiça não apresenta pontes dissulfeto entre as cadeias, fazendo com que a IgD murina seja muito suscetível à destruição por proteases e indetectável no soro, apesar de ser detectável no plasma (Quadro 16.1). Assim como a IgE, a IgD é destruída por tratamento térmico moderado.

O papel exato da IgD tem desafiado as tentativas de explicação, mas acredita-se que ela regule as respostas de células B. A troca de classe de IgM para IgD foi descrita na mucosa do trato res-

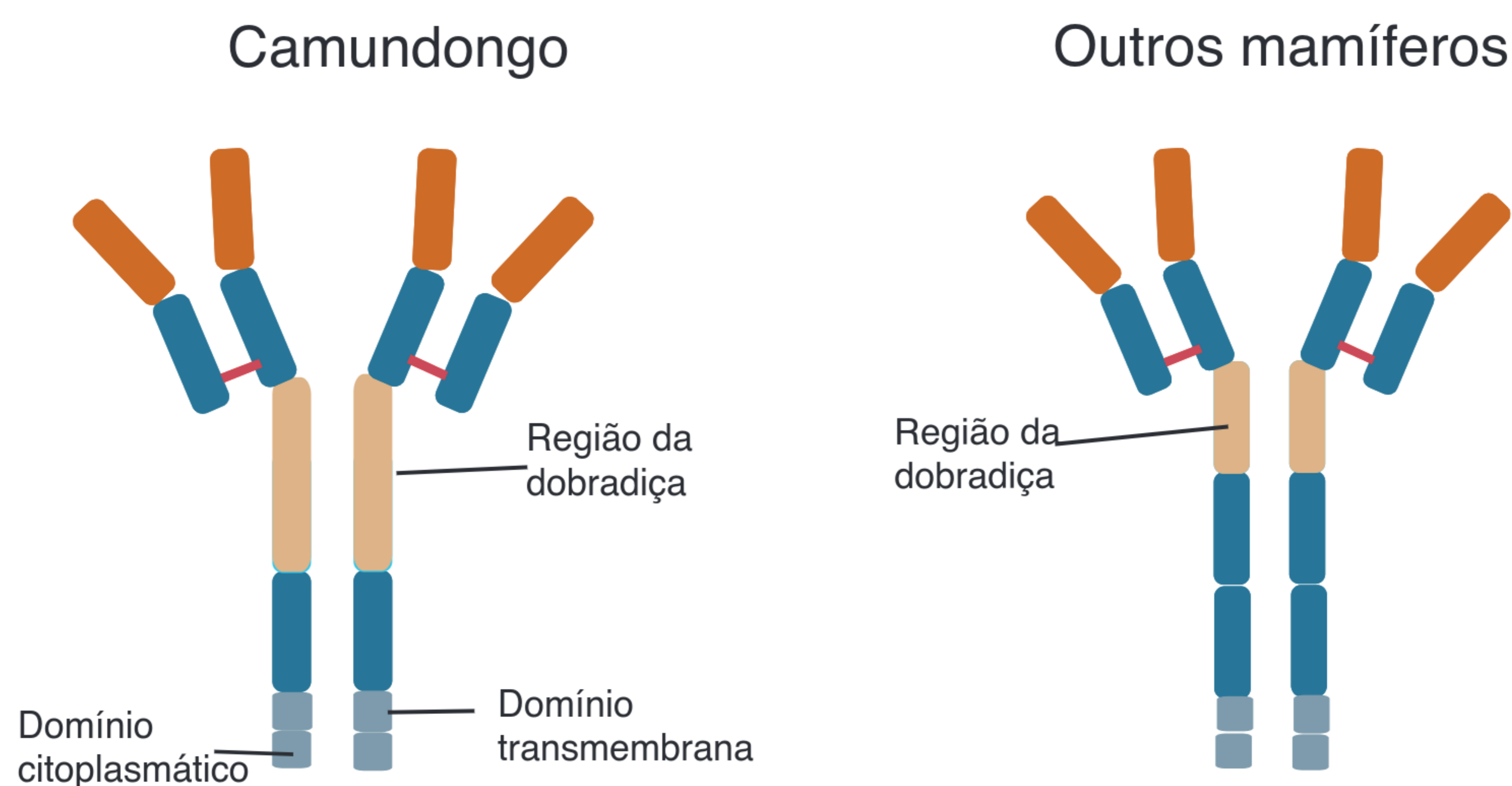


FIG. 16.8 Estrutura da IgD em camundongos e outros mamíferos. Note a região da dobradiça longa e exposta na IgD murina, o que torna essa molécula muito instável.

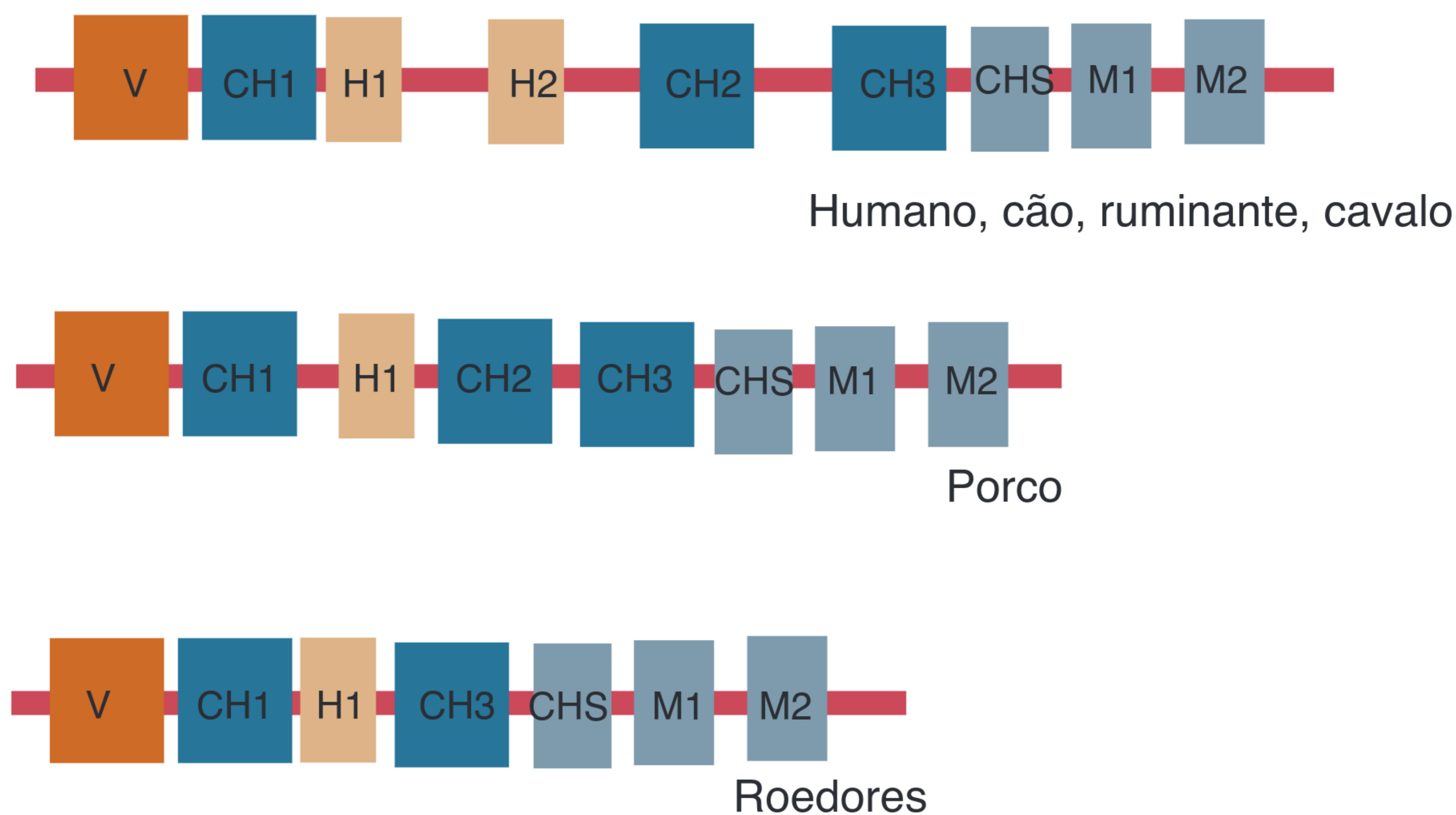


FIG. 16.9 A estrutura do gene da IgD difere muito entre os mamíferos. Este diagrama mostra a estrutura dos éxons da cadeia pesada da IgD em diferentes espécies. Nenhuma outra classe de imunoglobulina apresenta tamanha variação, cujo significado é desconhecido.

piratório superior em humanos. Isso gera plasmócitos produtores de IgD cujos produtos ligam bactérias do trato respiratório. A IgD circulante também se liga a basófilos, induzindo a produção de catelicidinas IL-1, IL-4 e de fator ativador de célula B (BAFF; veja Quadro 15.2). Portanto, em humanos, a IgD orchestra o sistema de defesa na interface entre a imunidade inata e a adaptativa.

ESTRUTURA TRIDIMENSIONAL DAS IMUNOGLOBULINAS

As cadeias peptídicas da imunoglobulina se dobram de tal forma que uma molécula de IgG é formada por três regiões globulares (duas regiões Fab e uma região Fc) ligadas por dobradiças flexíveis (Fig. 16.10). Cada região globular é feita de domínios pareados. As regiões Fab são compostas, cada

uma, por dois pares de domínios que interagem entre si (V_H-V_L e C_H1-C_L), enquanto a região Fc é constituída por dois ou três domínios pareados, dependendo da classe de imunoglobulina (i.e., $C_{H2}-C_{H2}$, $C_{H3}-C_{H3}$ e, na IgE ou IgM, $C_{H4}-C_{H4}$). As cadeias peptídicas de cada domínio são intimamente entrelaçadas. Nas regiões Fab, uma fenda se forma entre os dois domínios variáveis, V_H e V_L . Os aminoácidos das regiões determinantes de complementaridade (CDRs) recobrem essa fenda, e, como resultado, a superfície da fenda apresenta formato altamente variável. Essa fenda forma o sítio de ligação do antígeno. As CDRs tanto das cadeias leves quanto das pesadas contribuem para a ligação com o antígeno, mas as das cadeias pesadas são as maiores contribuintes. Como as imunoglobulinas são bilateralmente idênticas, as CDRs em cada uma das regiões Fab também são idênticas. Portanto, uma molécula possui dois sítios idênticos de ligação ao antígeno, os quais ligarão dois epítomos idênticos. A presença de uma região da dobradiça no meio da cadeia pesada faz com que imunoglobulinas tais como a IgG sejam muito flexíveis. Uma vez que os sítios de ligação aos antígenos são idênticos nas duas regiões Fab, as imunoglobulinas são capazes de ligar dois antígenos simultaneamente.

Em geral se considerava que, quando uma molécula de anticorpo estivesse formada, sua estrutura permaneceria imutável até que fosse destruída por processos catalíticos. Essa suposição é incorreta. A subclasse IgG4 em humanos pode trocar regiões com outras moléculas de anticorpo, gerando um anticorpo híbrido com dois braços Fab diferentes. Como resultado, esse anticorpo híbrido consegue ligar dois antígenos diferentes. Essa troca de braços Fab entre moléculas IgG4 é dinâmica. Assim, um anticorpo IgG4 homogêneo, quando administrado a um humano, pode rapidamente começar a trocar os braços Fab. Não se sabe se isso ocorre em mamíferos domésticos.

QUADRO 16.1 IgD e a Microbiota

Estudos recentes sobre o papel da IgD determinaram que a troca de classe de IgM para IgD nos camundongos é iniciada pela microbiota intestinal! Nos camundongos, muita IgD é produzida pelas células B dos tecidos linfóides associados à mucosa intestinal. Por outro lado, ela não é produzida em camundongos livre de germes, nem em camundongos deficientes de MyD88, sugerindo que sua produção é desencadeada por receptores do tipo *toll*. A IgD produzida no intestino é ativa contra as bactérias intestinais. A troca de classe da IgD associada à microbiota também foi detectada na mucosa nasal. Assim, a IgD talvez desempenhe um papel regulador sobre a microbiota normal.

Choi JH, Wang KW, Zhang D, et al: IgD class switching is initiated by microbiota and limited to mucosa-associated lymphoid tissue in mice, *Proc Natl Acad Sci USA* 114: E1196-E1204, 2002.

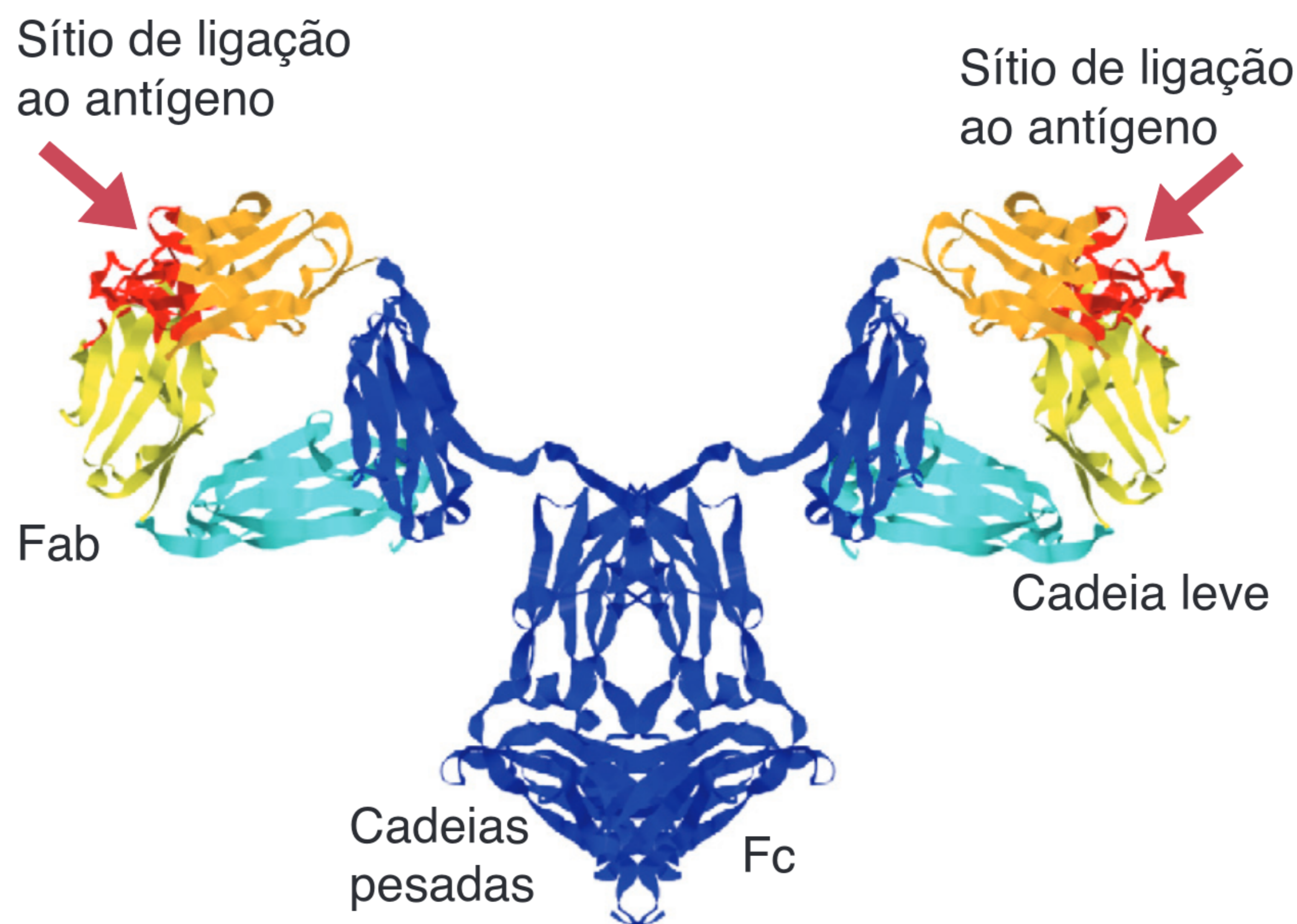


FIG. 16.10 Diagrama mostrando o dobramento das cadeias peptídicas da IgG bovina. Compare este com os diagramas esquemáticos da IgG mostrados neste texto. A estrutura em domínios globulares é bastante óbvia. Também fica claro que as cadeias peptídicas da região da dobradiça ficam muito expostas a quebra por proteases. Azul indica domínios constantes, laranja/amarelo indica domínios variáveis e vermelho indica o sítio de ligação ao antígeno. (Cortesia Dr. B. Breaux.)

st0060 VARIANTES DE IMUNOGLOBULINA

st0065 Subclasses

p0275 Todas as moléculas de imunoglobulina são feitas de duas cadeias pesadas e duas cadeias leves. Diferentes cadeias pesadas são usadas na confecção dessas moléculas. Quando cadeias γ são usadas, a imunoglobulina resultante é uma IgG. A IgM contém cadeias μ ; a IgA contém cadeias α , e assim por diante. No entanto, uma inspeção mais cuidadosa mostra que mesmo essas classes de imunoglobulinas são constituídas por uma mistura de moléculas que utilizam cadeias pesadas estruturalmente diferentes chamadas de subclasses.

p0280 As subclasses de imunoglobulina apareceram como resultado da duplicação gênica. Ao longo da evolução, os genes da cadeia pesada (*IGH*) foram duplicados, e cada novo gene foi sendo gradualmente modificado por mutações. As sequências de aminoácidos codificadas por esses novos genes podem diferir do original por aspectos mínimos. Por exemplo, a IgG bovina é uma mistura de três subclasses, IgG1, IgG2 e IgG3, codificadas pelos genes de cadeia pesada *IGHG1*, *IGHG2* e *IGHG3*, respectivamente. Elas diferem na sequência de aminoácidos e nas propriedades físicas, como mobilidade eletroforética. Essas subclasses de imunoglobulina podem ter atividades biológicas diferentes. Por exemplo, a IgG2 bovina aglutina partículas antigênicas, enquanto a IgG1 não. As subclasses de IgG canina diferem em sua habilidade de ligar receptores Fc e, assim, têm habilidades funcionais diferentes. Todos os animais de uma espécie possuem cada uma dessas subclasses.

p0285 O número e as propriedades das subclasses de imunoglobulinas variam entre as espécies. Por exemplo, a maioria dos mamíferos possui apenas uma ou duas subclasses de IgA, mas os coelhos possuem 13. Essas diferenças entre as espécies provavelmente não têm relevância biológica – elas apenas refletem o número de duplicações que os genes das cadeias pesadas sofreram em cada espécie.

Alótipos

Além das diferenças de subclasse, cada animal herdou variações nas sequências de aminoácidos da imunoglobulina. Assim, as imunoglobulinas de um indivíduo podem diferir daquelas de outro indivíduo da mesma espécie (Fig. 16.11). Essas variações nas sequências alélicas das cadeias pesadas são refletidas em diferenças estruturais chamadas alótipos.

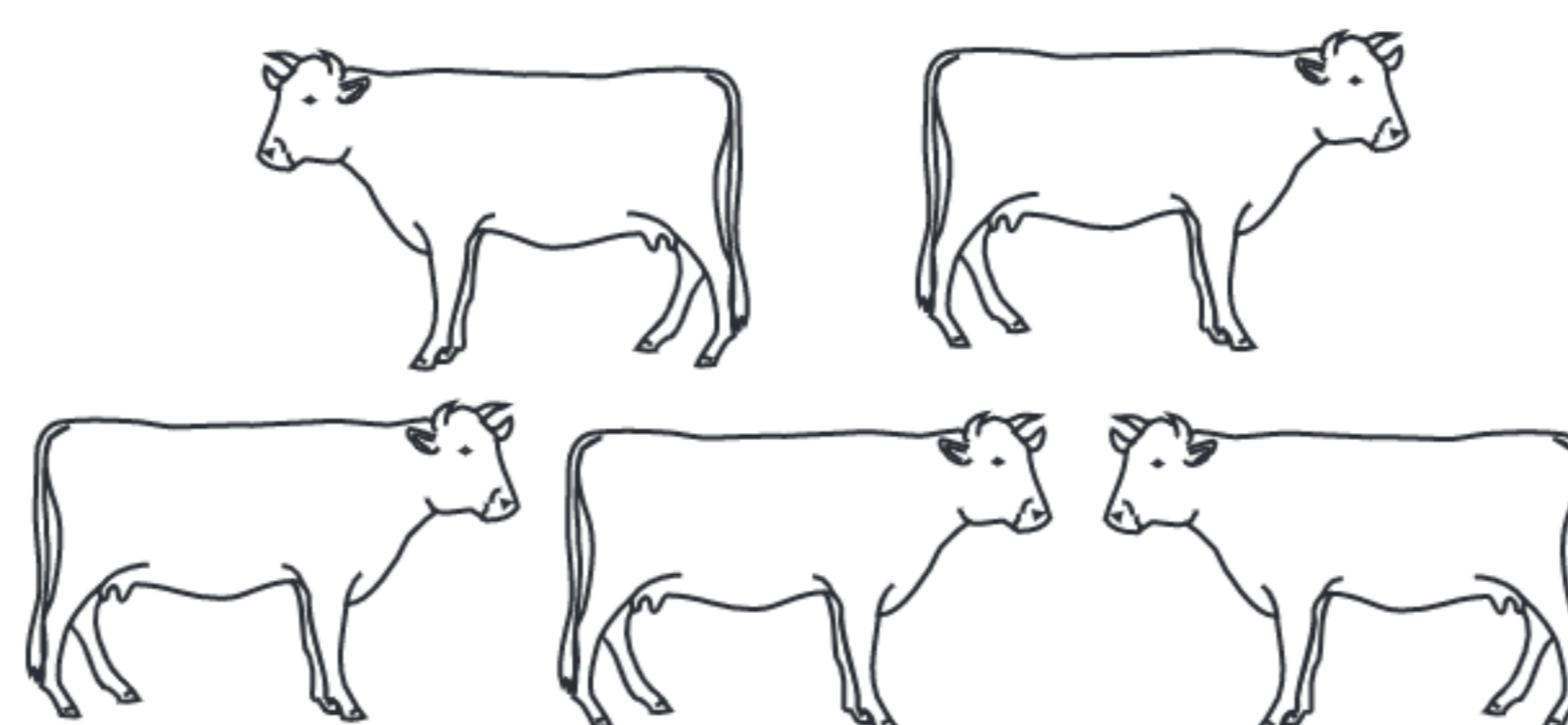
Idiotipos

Um terceiro grupo de variantes estruturais encontrado nas imunoglobulinas resulta de variações nas sequências de aminoácidos nos domínios variáveis das cadeias pesadas e leves. Essas variantes são chamadas de *idiotopes*. A coleção de *idiotopes* em uma imunoglobulina é chamada de idiotipo. A maioria dos *idiotopes* se localiza no sítio de ligação ao antígeno.

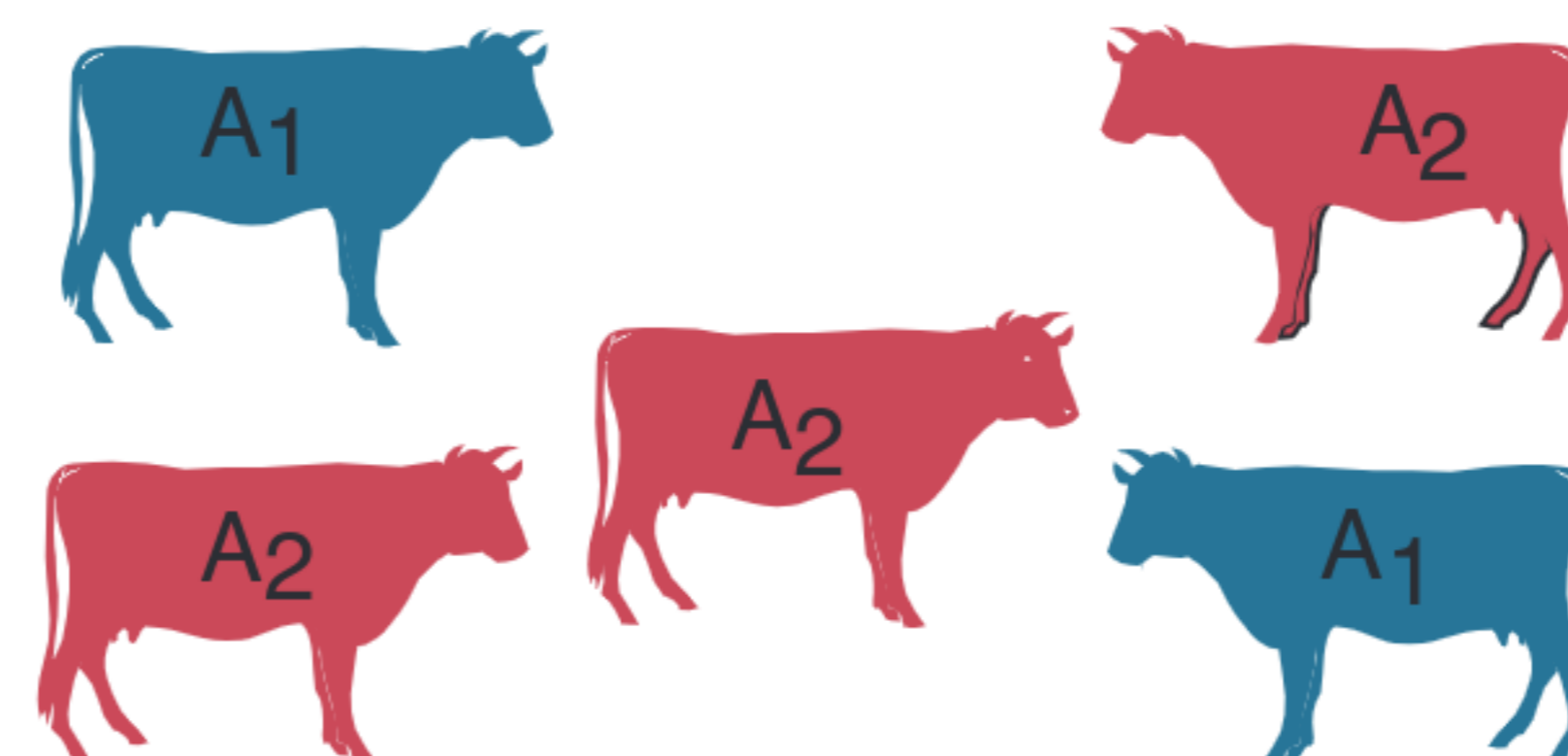
PRODUÇÃO DAS CADEIAS PESADAS DE IMUNOGLOBULINA

Dois genes codificam cada cadeia pesada de imunoglobulina. Um gene codifica para o domínio variável (e, logo, para o sítio de ligação ao antígeno), enquanto um gene separado codifica para o domínio constante. Os genes que codificam para os domínios variáveis são discutidos no Capítulo 17. Os genes que codificam as regiões constantes da cadeia pesada da imunoglobulina (genes *IGH*) são compostos por inúmeras sequências expressas ou éxons. Um éxon codifica para cada domínio constante, e um éxon codifica a região da dobradiça (Fig. 16.12). Assim, um gene completo para a região constante da IgM (*IGHM*) é formado por cinco éxons, enquanto o gene completo para a região constante da IgA (*IGHA*) contém quatro éxons. Os genes das regiões constantes da cadeia pesada estão agrupados em um cromossomo. Normalmente, eles estão organizados na ordem 5'-*IGHM-IGHD-IGHG-IGHE*-

Todos os bois possuem um conjunto completo de classes e subclasses (ISOTIPOS)



Dentro da população, alguns bois possuem ALÓTIPOS diferentes. Por exemplo, alguns possuem IgG2(A1), outros possuem IgG2(A2).



Cada indivíduo possui um número muito grande de diferentes IDIOTIPOS.



FIG. 16.11 Diagrama esquemático mostrando as diferenças na herdabilidade das variantes de imunoglobulina mais importantes.

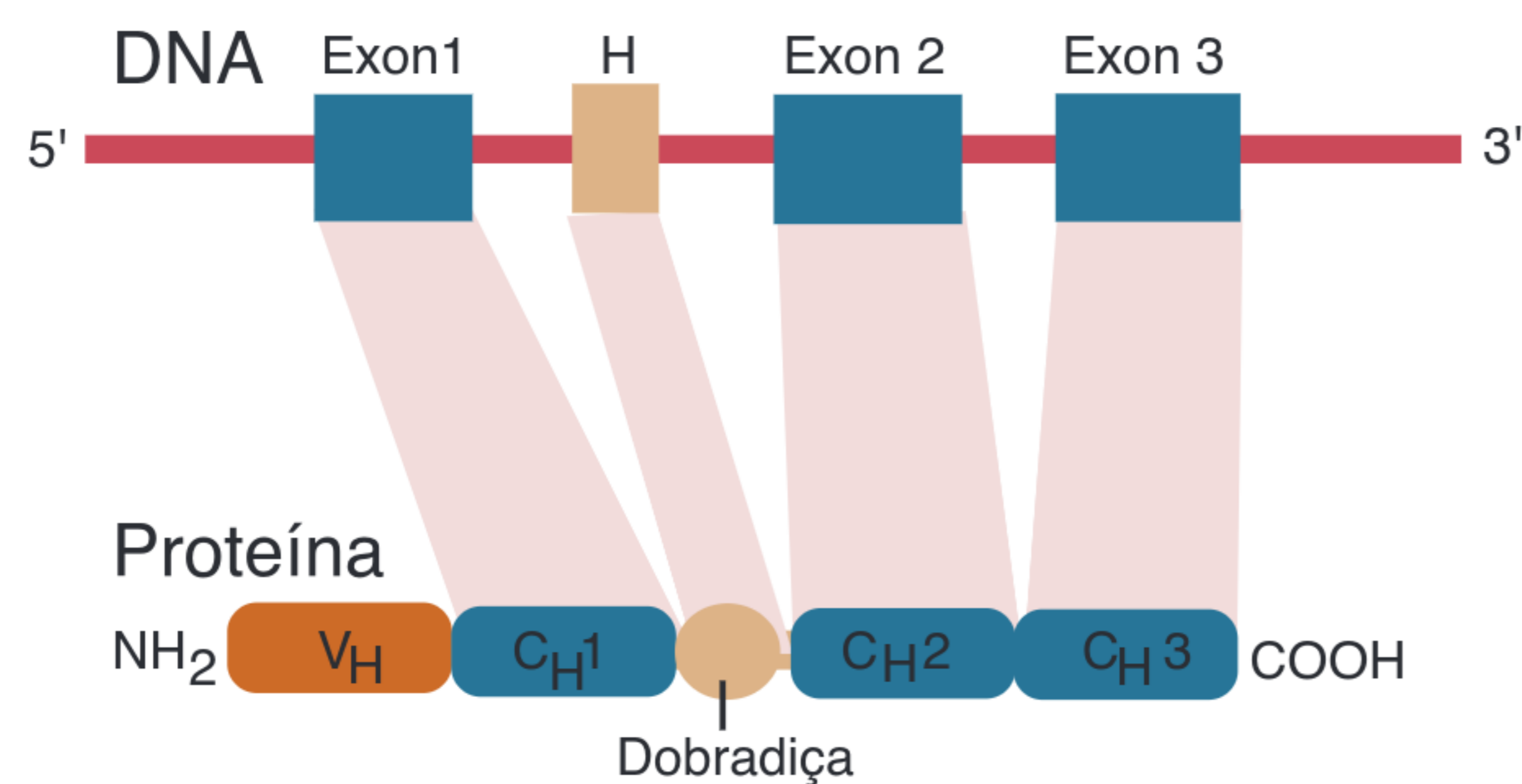


FIG. 16.12 Uma cadeia peptídica como a cadeia pesada da imunoglobulina é codificada por uma série de sequências expressas (éxons) separadas por sequências intercalantes (íntrons). Normalmente cada éxon codifica para um único domínio. Quando a transcrição ocorre, os íntrons são eliminados e as sequências dos éxons são unidas no RNA.

IGHA-3'. Portanto, o gene para a cadeia μ precede o gene da cadeia δ , e ambos precedem os genes da cadeia γ e assim por diante.

Conforme maturam, as células B sofrem dois eventos de recombinação de DNA. O primeiro, chamado de recombinação V(D)J, cria o sítio de ligação ao antígeno do BCR enquanto as células B estão se desenvolvendo na medula óssea. Uma vez que os antígenos ativam as células B, ocorre um segundo evento de recombinação do DNA. Esse segundo evento resulta na troca de classe do BCR e, assim, os anticorpos são produzidos pela célula B. A recombinação para troca de classe não afeta o sítio de ligação ao antígeno do BCR.

Recombinação para Troca de Classe

Ao longo da resposta da célula B, a classe de imunoglobulina produzida por uma célula muda. Essa “troca de classe” pode ser explicada pela maneira como os genes da cadeia estão organizados.

Durante uma resposta por anticorpo, as imunoglobulinas são sintetizadas em uma sequência padrão. Assim, primeiro a célula B respondedora usa o gene *IGHM* para fazer IgM para os BCRs. Os demais genes localizados 3' ao *IGHM* são ignorados. Em espécies que fazem IgD, a célula B também transcreve o gene *IGHD* e, dessa forma, expressa IgM e IgD. Conforme a resposta imune progride, as células B respondedoras trocam para o uso dos genes *IGHG*, *IGHA* ou *IGHE* e ficam comprometidas com a síntese de IgG, IgA ou IgE. Os genes *IGH* não utilizados são excisados como DNA circular e eliminados da célula, de modo que o gene *IGH* selecionado para uso pode ser emendado diretamente ao gene *IGHV*.

Por exemplo, se a IgM for sintetizada, um gene *IGHV* é emendado diretamente ao gene *IGHM* (Fig. 16.13). Por outro lado, se a IgA for sintetizada, os genes codificadores de $C\mu$ até $C\epsilon$ são eliminados, e o gene *IGHV* gene é emendado diretamente ao gene *IGHA*. Existem várias maneiras de se excisar esses genes intercalados. A mais simples é chamada de deleção em alça. Nesse caso, os genes das regiões V e C se aproximam, formando uma alça, e o DNA entre esses dois pontos é cortado por uma enzima chamada recombinase. Dois sinais são necessários para iniciar a troca de classe em uma célula B. Primeiro, a célula B deve receber um sinal de ativação gerado quando o CD40 na célula B liga-se ao CD154 na célula T auxiliar. Segundo

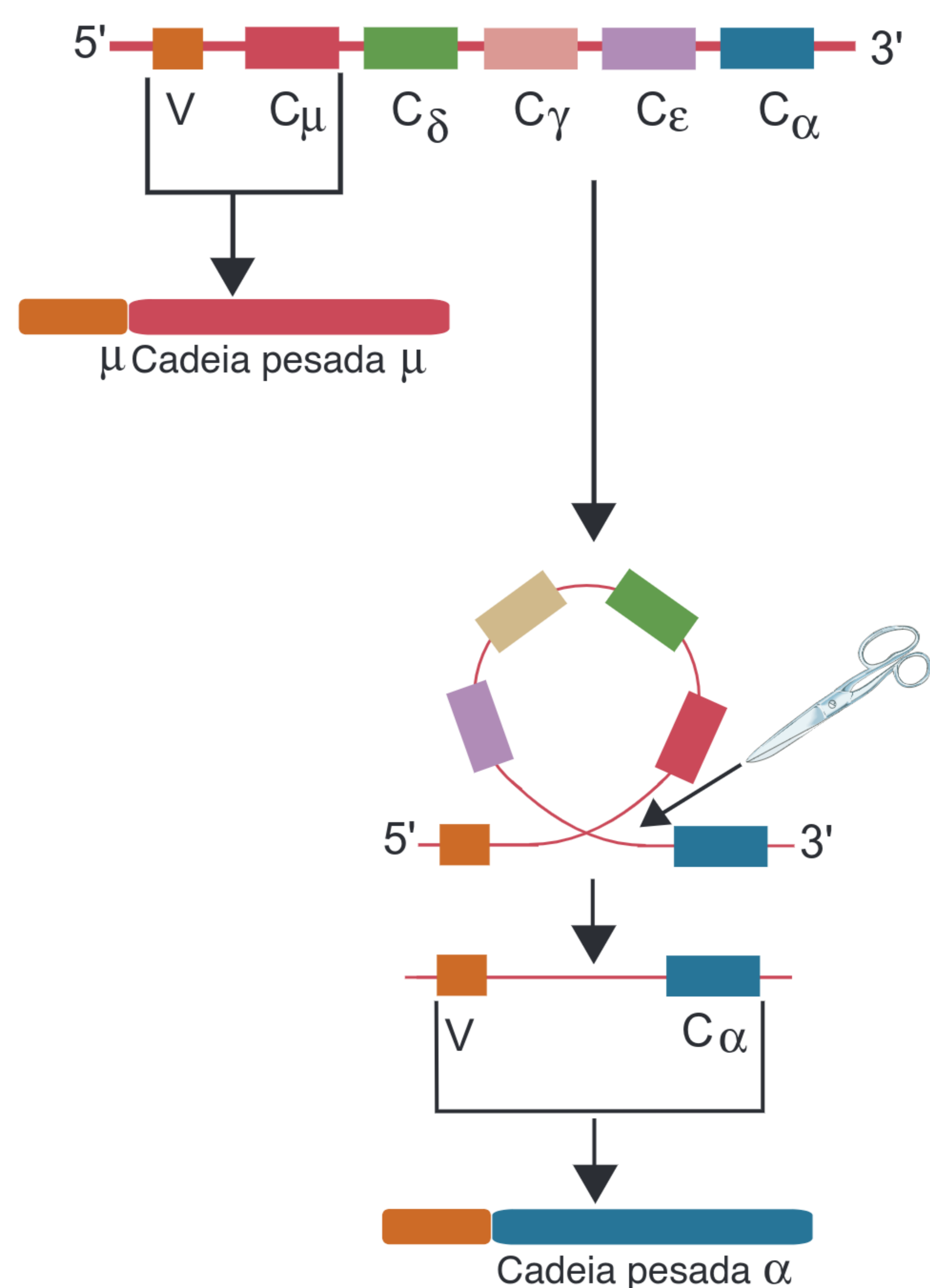
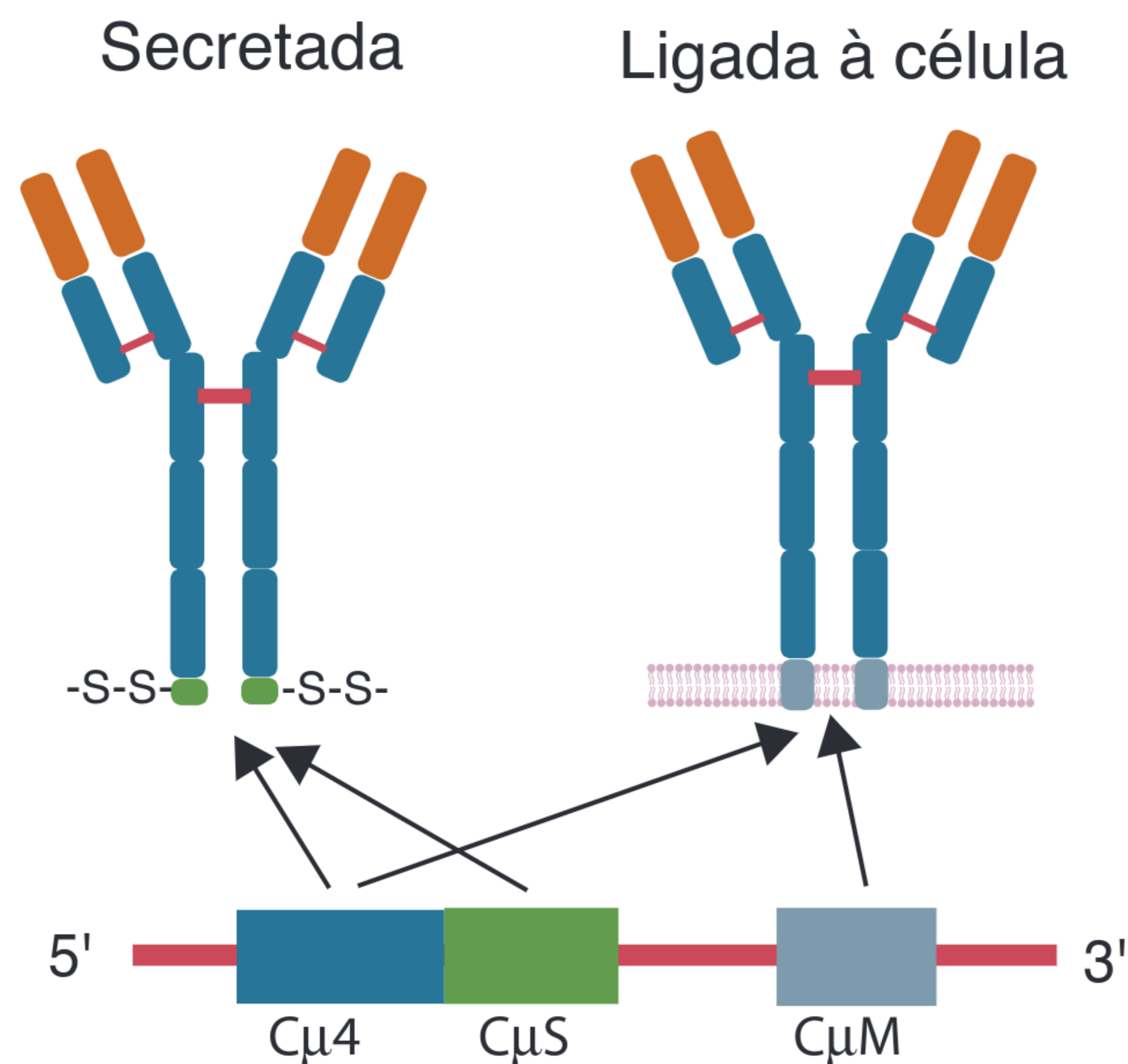


FIG. 16.13 O mecanismo da troca de classe. Neste exemplo, a troca é feita da produção de IgM para a de IgA através da eliminação dos genes da cadeia pesada intercalantes e unindo os genes V ao gene da cadeia pesada apropriado.

a especificidade da troca de classe é determinada por sinais das citocinas, especialmente por IL-4, fator transformador do crescimento β (TGF- β) e interferon- γ (IFN- γ). Sinais do CD40 e do antígeno ativam a recombinase na célula B, enquanto sinais dos receptores de citocinas, ao ativarem regiões promotoras específicas, direcionam a recombinase até o gene específico da cadeia pesada.

Receptores de Antígeno da Célula B e Imunoglobulinas Solúveis

Imunoglobulinas são inicialmente produzidas como BCRs ligados às células e em seguida são secretadas como anticorpos. As cadeias pesadas dos BCRs possuem um domínio C-terminal transmembrana hidrofóbico que as ancora à superfície da célula B. Esse domínio está ausente no anticorpo secretado. A troca entre as duas formas ocorre como resultado do processamento (*splicing*) diferencial dos éxons. Por exemplo, o gene *IGHM* possui dois éxons curtos chamados $C\mu S$ e $C\mu M$, localizados a 3' ao $C\mu 4$ (Fig. 16.14). O $C\mu S$ codifica o domínio C-terminal da forma secretada, enquanto o $C\mu M$ codifica o domínio hidrofóbico da forma ligada à membrana. Quando a IgM é feita, todos os éxons $C\mu$ são transcritos em RNA mensageiro (mRNA). Para produzir a IgM ligada à membrana, o mRNA do éxon $C\mu S$ é eliminado e o éxon $C\mu 4$ é ligado diretamente ao éxon $C\mu M$. Para produzir a IgM secretada, o éxon que codifica



f0075 **FIG. 16.14** Imunoglobulinas IgM servindo como BCRs têm uma opção quanto a qual domínio C-terminal elas utilizarão. A forma ligada à membrana usa um domínio hidrofóbico transmembrana ($C_{\mu}M$). Já a forma secretada elimina essa sequência e usa o gene $C_{\mu}S$. A diferença entre as duas formas é determinada pelo processamento do RNA (*splicing*) após a transcrição.

o domínio $C_{\mu}M$ é eliminado e a tradução é interrompida após a leitura do $C_{\mu}4$ e $C_{\mu}S$.

FIM (BMI-296)

IMUNOGLOBULINAS DOS MAMÍFEROS DOMÉSTICOS

p0330 Todos os mamíferos possuem e expressam os genes das quatro ou cinco classes mais importantes de imunoglobulina (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD), embora nem todas as classes tenham sido formalmente identificadas em todas as espécies (Tabela 16.3). As características básicas de cada uma dessas classes foram descritas previamente. No entanto, durante o curso da evolução, conforme comentado antes, os genes *IGH* foram duplicados; em alguns casos, várias vezes (Fig. 16.15). Com o passar do tempo, os genes duplicados sofrem mutações de modo que os animais começam a produzir diferentes subclasses de uma imunoglobulina específica. Se um gene duplicado sofre uma mutação que o torna não funcional, ele se torna um pseudogene. O número de duplicações, e por consequência, o número de subclasses de imunoglobulina e de pseudogenes variam entre as espécies. Ao observar as diferenças entre as espécies, o leitor pode obter conhecimento adicional sobre a filogenia das espécies animais (Capítulo 43).

st0100 Cavalos

p0335 O *locus* gênico das cadeias pesadas do cavalo está localizado no cromossomo 24qtr. Esse *locus* contém sete genes *IGHG* e todos são expressos. Existem, portanto, sete subclasses: IgG1 até IgG7. (A nomenclatura anterior para a IgG1 até IgG4 era IgGa, IgGc, IgG[T] e IgGb. A IgG6 era chamada de IgG[B]). A ordem dos genes de cadeia pesada no cavalo é:

p0340 $5'-M-D-G1-G2-G3-G7-G4-G6-G5-E-A-3'$.

TABELA 16.3 Classes e Subclasses de Imunoglobulina em Mamíferos Selecionados

Espécies	CLASSES DE IMUNOGLOBULINA				
	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Cavalos	G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7	A	M	E	D
Bois	G1, G2, G3	A	M1, M2	E	D
Ovelhas	G1, G2, G3	A1, A2	M	E	D
Porcos	G1, G2a, G2b, G3, G4	A	M	E	D
Cães	G1, G2, G3, G4	A	M	E1, E2	D
Gatos	G1, (G2?)	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

A IgG7 possui alta similaridade com a IgG4 e provavelmente é resultado de uma duplicação recente do gene *IGHG4*. IgG1, IgG4 e IgG7 são produzidas em resposta a infecções intracelulares, enquanto IgG3 e IgG5 são produzidas principalmente em resposta a invasores extracelulares. Os cavalos também expressam IgM, IgD, IgA e IgE. O gene *IGHD* do cavalo está localizado abaixo (*downstream*) do *IGHM*. Ele parece ser expresso pelo menos ao nível de mRNA. Os cavalos possuem dois alelos de IgG4 (IgG4^a e IgG4^b) e quatro alelos de IgE (IgE¹⁻⁴).

Bois

Os bois são os únicos mamíferos conhecidos que possuem dois *loci* funcionais para a cadeia pesada. A maioria dos genes está localizada no cromossomo 21, mas um éxon truncado de $\mu CH2$ está localizado no cromossomo 11. Os genes no cromossomo 21 estão organizados da seguinte maneira: (*n* significa um número variável desses genes, *p* indica um pseudogene).

$5'-Vn-Dn-Jn-M1-(D1p-V3-D1n)_3-Jn-M2-D-G3-G1-G2-E-A-3'$.

Existem, portanto, duplicações dos genes das regiões DH, JH e C. Ambos os genes da IgM podem ser expressos independentemente ou sequencialmente pela troca de classe. Os bois possuem três genes *IGHG* que correspondem às três subclasses: IgG1, IgG2 e IgG3. A IgG1 corresponde a 50% da IgG do soro e é a imunoglobulina predominante no leite bovino (em vez da IgA). Os níveis de IgG2 são altamente herdáveis e sua concentração varia enormemente entre os bois. Os bois apresentam um único receptor Fc em seus macrófagos e neutrófilos que ligam apenas a IgG2. Uma vez que a IgG2 bovina possui uma região da dobradiça muito pequena, esse receptor pode representar uma adaptação especial à estrutura dessa imunoglobulina.

Algumas moléculas de imunoglobulina bovina são surpreendentemente grandes porque usam uma terceira alça longa de polipeptídeos hipervariáveis (CDR3) que pode conter até 69 aminoácidos. Esse comprimento aumentado se deve ao longo segmento gênico presente na linhagem germinativa, o gene Dh2, que codifica quatro cisteínas que formam pontes intercadeias umas com as outras, junto com resíduos repetitivos de glicinas, serinas e tirosinas. Como resultado, essas cadeias pesadas CDR3s se dobram no formato de um longo “cabo” com