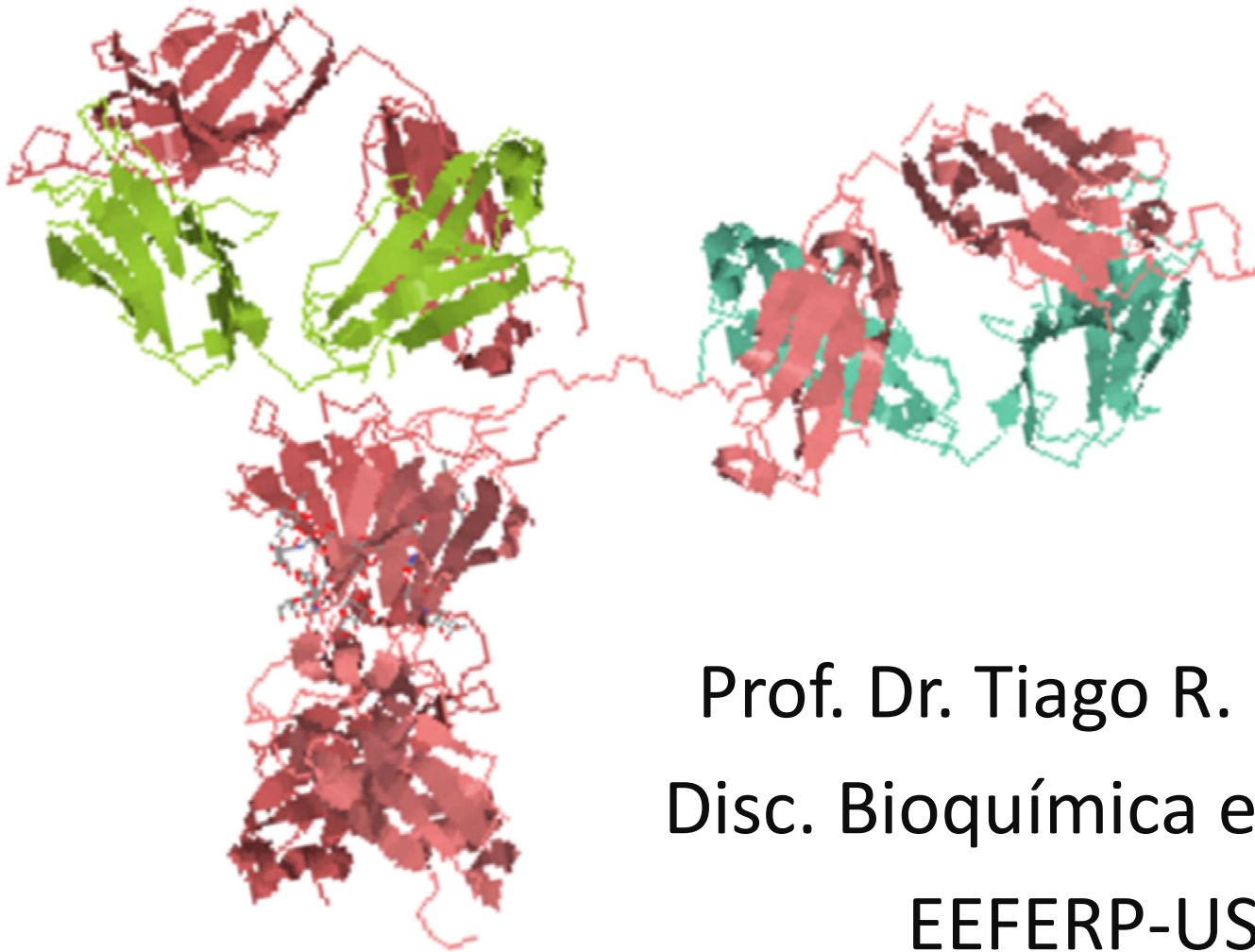


Estrutura e função das imunoglobulinas: proteínas secretadas pelos linfócitos B



Prof. Dr. Tiago R. Figueira
Disc. Bioquímica e Biofísica
EEFERP-USP

Objetivos e Sumário

Objetivos: compreender a estrutura, a variedade e a ação das imunoglobulinas. Elas são as proteínas que desempenham função de anticorpos no sistema imune

Sumário:

1. Introdução
2. A estrutura das imunoglobulinas
3. Respostas imunes clonais
 - Compilação final

Uma breve história

1890: von Behring e Kitasato descreveram a presença de algo no sangue que neutralizava a toxina bacteriana que causa a difteria

- Os seguintes termos foram usados:

- “Antikörper” (*antibody*, **anticorpo**)
- “Antisomatogen+Immunkörperbildner” é o agente que induz a formação de anticorpo (contraído para *antigen*, **antígeno**)

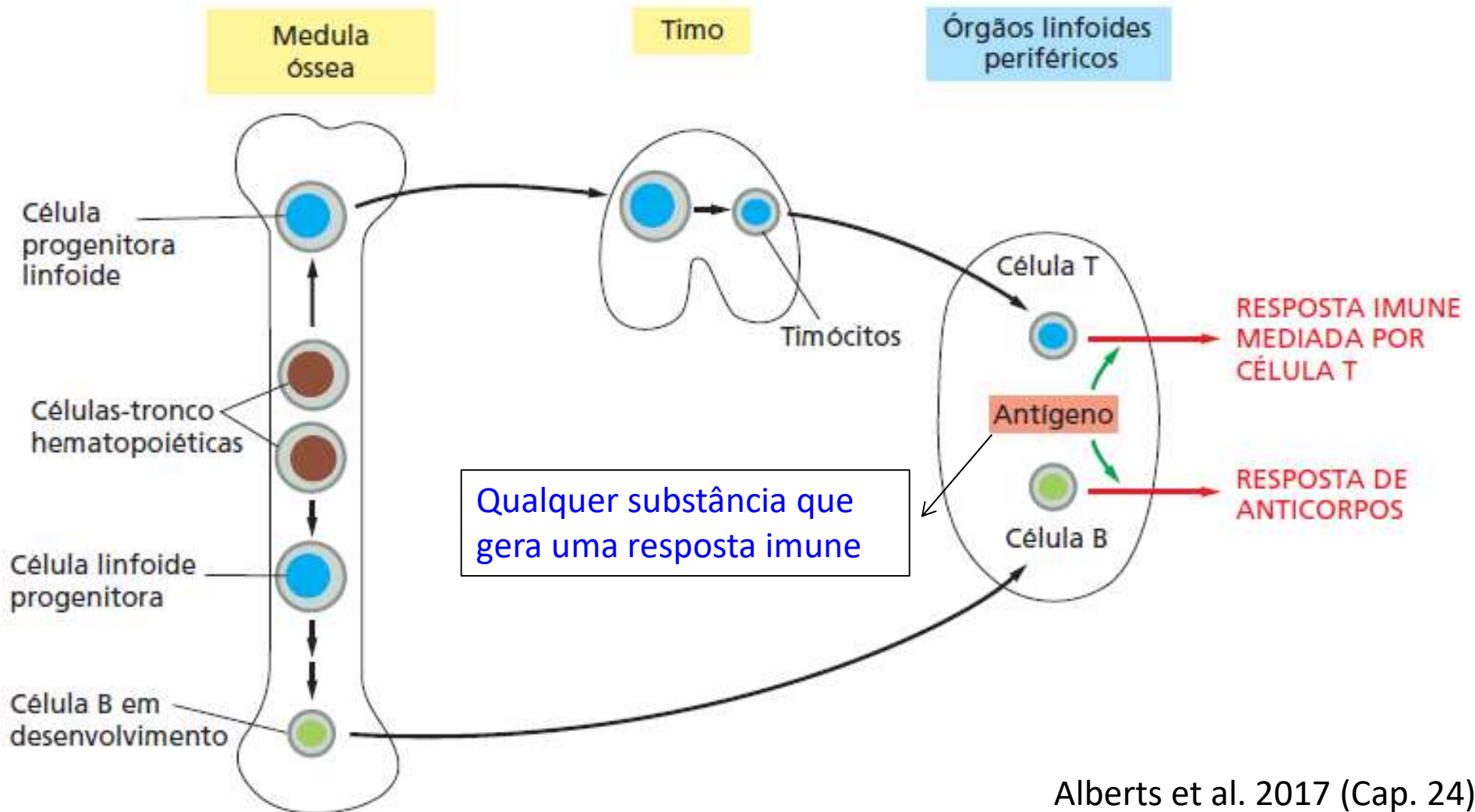
1939: Tislius e Kabat identificaram uma fração de globulina (proteína globular) no soro que era subtraível por um antígeno

- Denominou-se gama globulina ou **imunoglobulina** Gama (IgG)
- Outras 4 imunoglobulinas foram logo identificadas

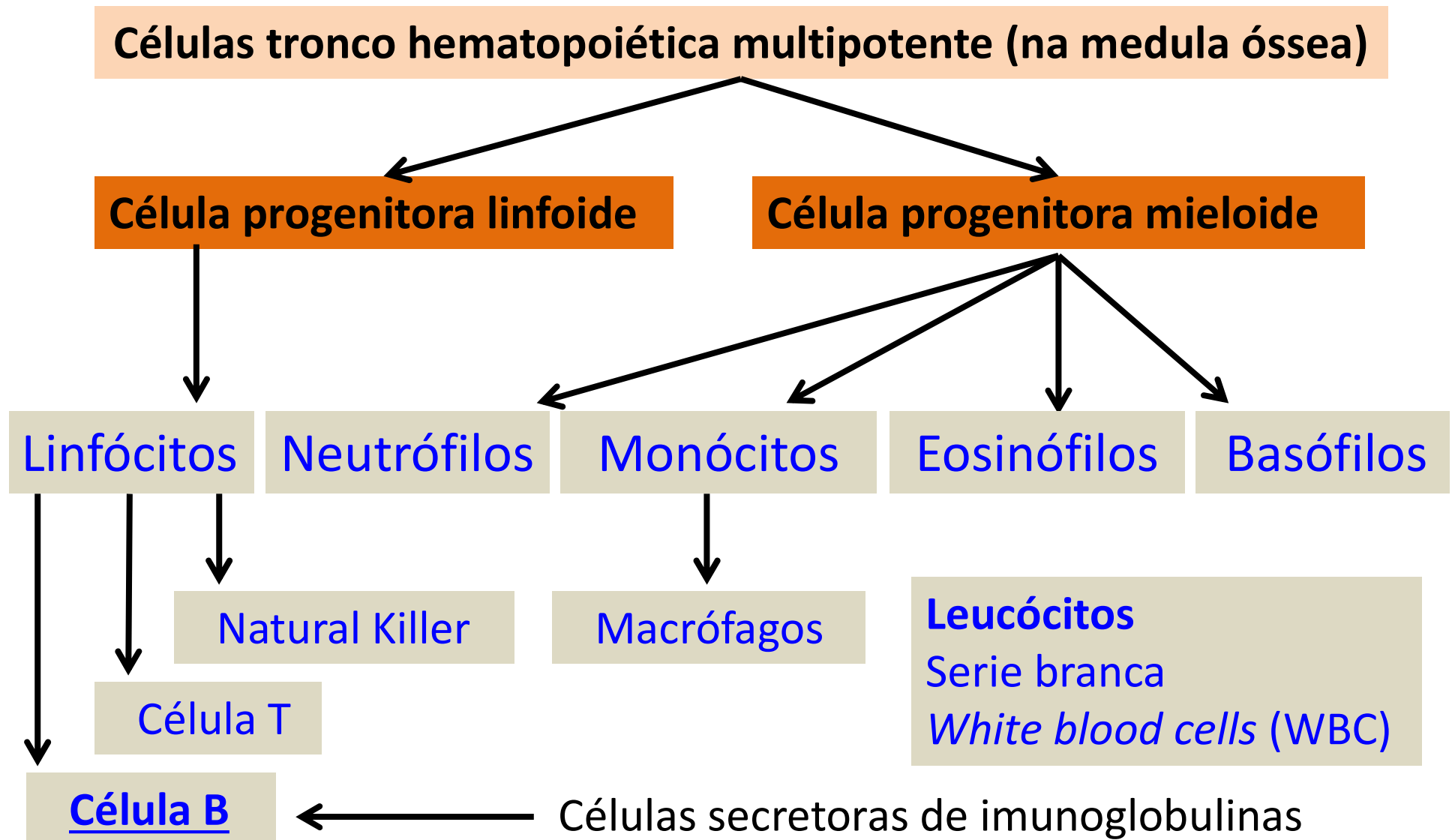
Usemos o termo anticorpo
como intercambiável com
imunoglobulina

A origem do **linfócito B**, a célula secretora de imunoglobulinas

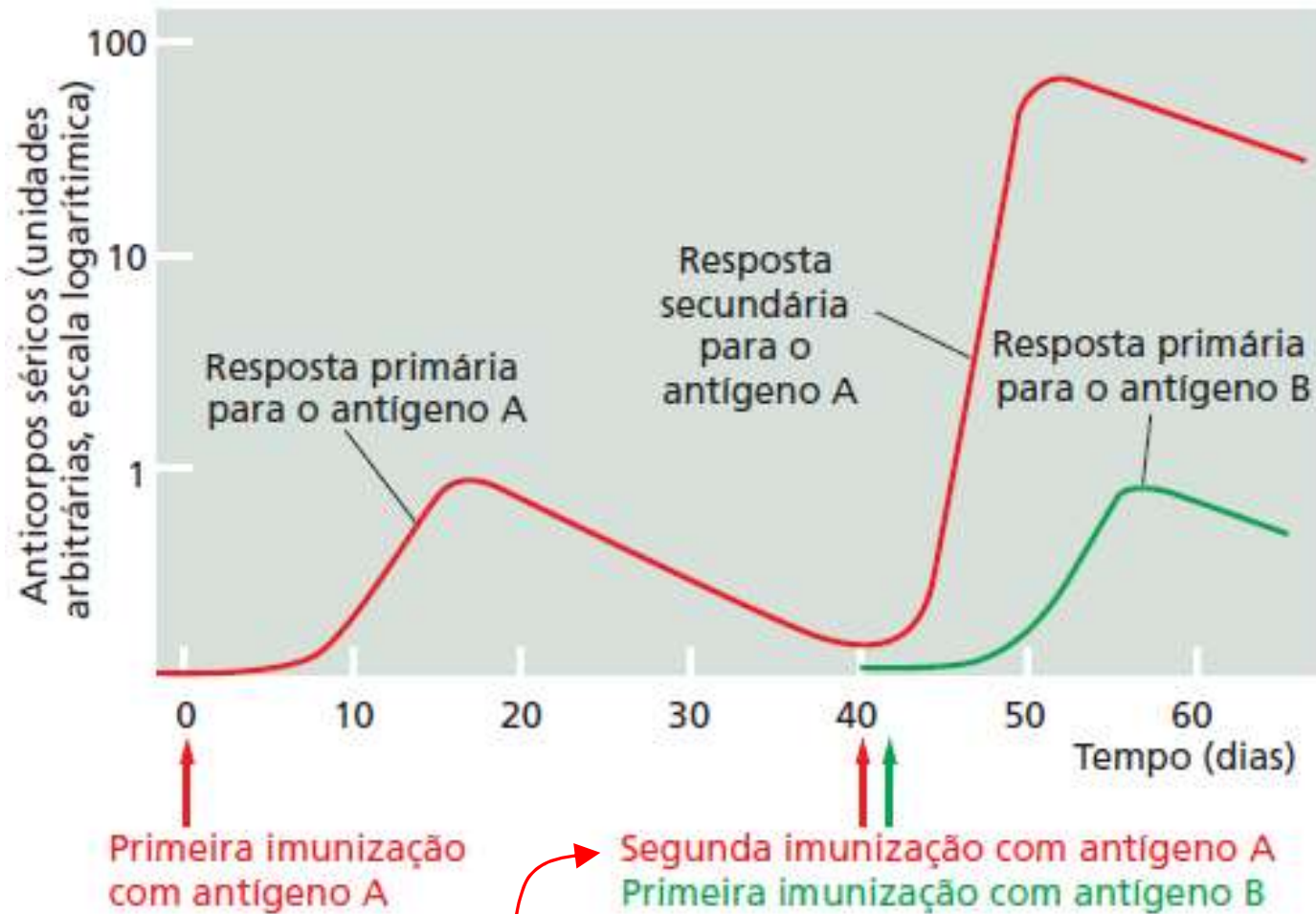
Linfócito B = Célula B



Célula B é tipo de célula imune no sangue



Células B respondem a antígenos e secretam anticorpos para o soro

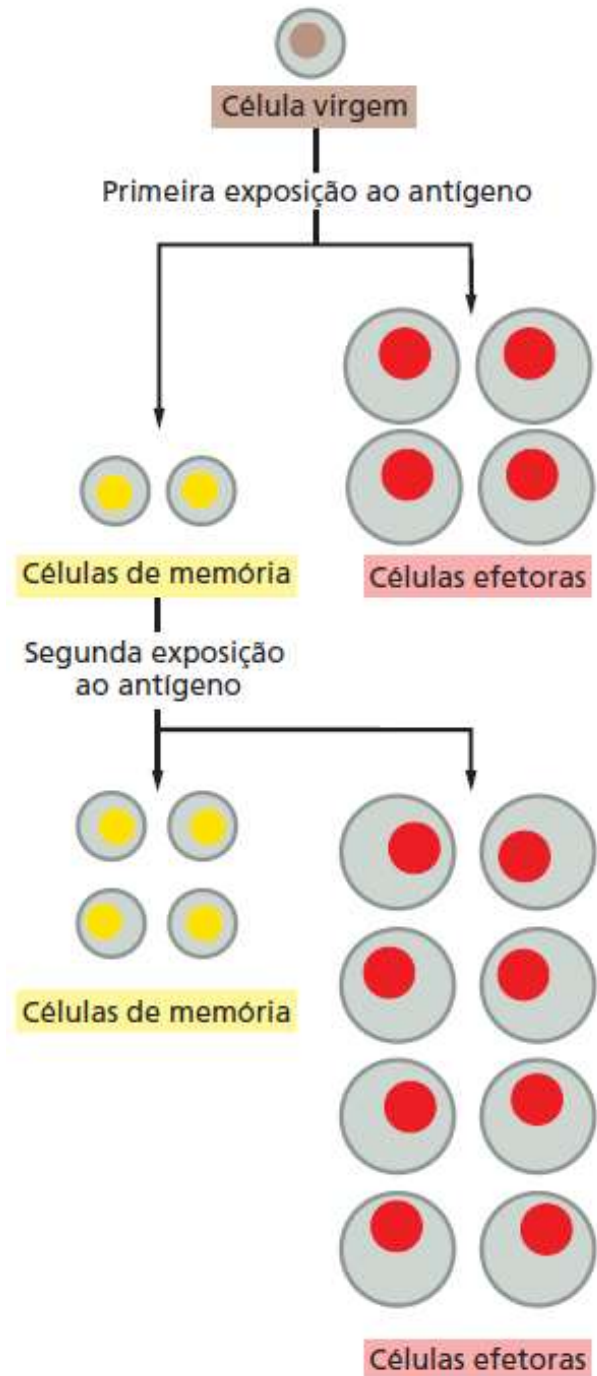


“Memória imunológica”

Anticorpos = imunoglobulina (Ig)

Alberts et al. 2017 (Cap. 24)

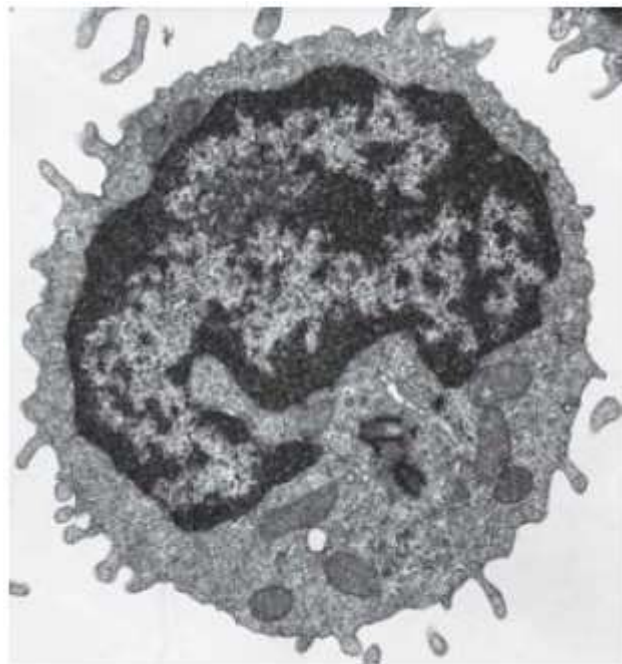
Ilustração simplificada do mecanismo de memória imunológica



Células B
ativadas

→ Secretam anticorpos que se ligam a toxinas e patógenos, neutralizando e/ou ativando outras células imunes

Quando ativado por antígenos, a Célula B se adapta para secretar imunoglobulinas



(A) Célula T ou B em repouso

1 μm

Adaptação após
estimulação por
antígeno



(B) Célula B efetora (plasmócito)

1 μm

Fica enriquecido com RER e
Igs a serem secretadas

Sumário

1. Introdução
- 2. A estrutura das imunoglobulinas**
3. Respostas imunes clonais
 - Compilação final

Estruturalmente, imunoglobulinas são glicoproteínas globulares

O termo Imunoglobulina (Ig) deriva da sua forma e função

- **4-18% de carboidrato (m/m)**

Há dois sítios idênticos de ligação de antígeno

Ig típica tem quatro cadeias polipeptídicas com folhas betas

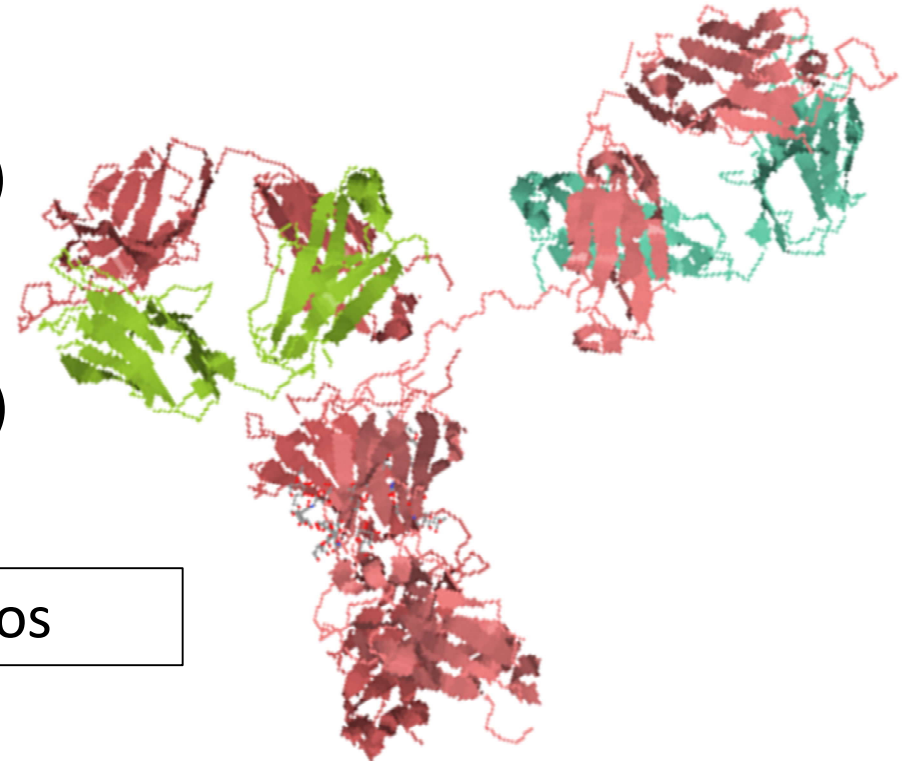
- duas cadeias leves idênticas

- (~25 kDa, ~180 aas e 2 domínios cada)

- duas cadeias pesadas idênticas

- (~50 kDa, ~360 aas e 4 domínios cada)

Total de 146 a 190 kDa em humanos

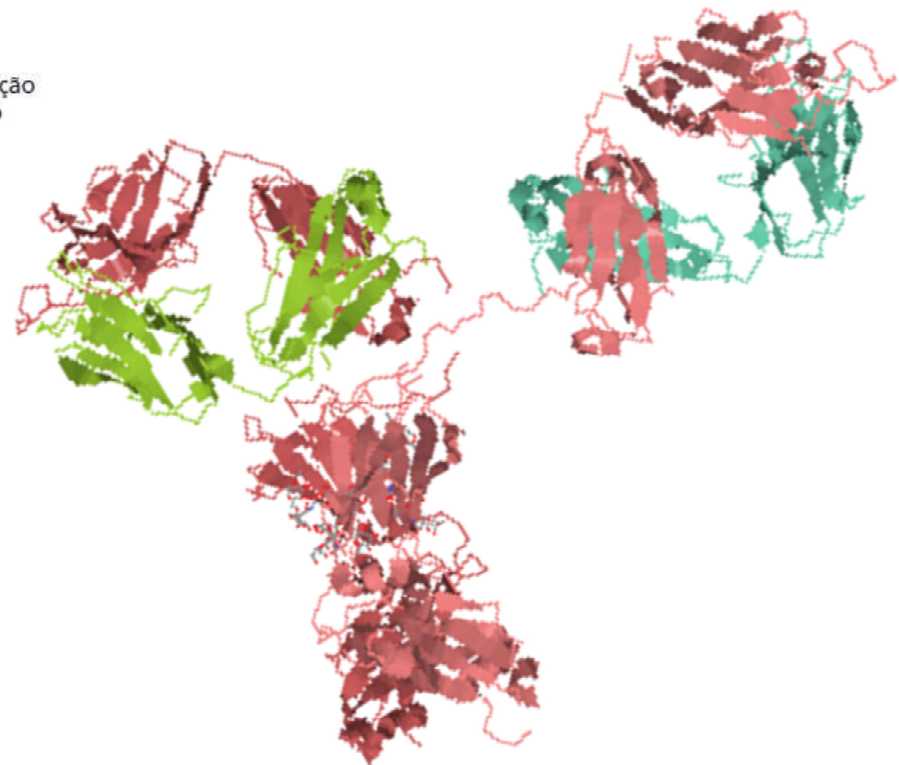
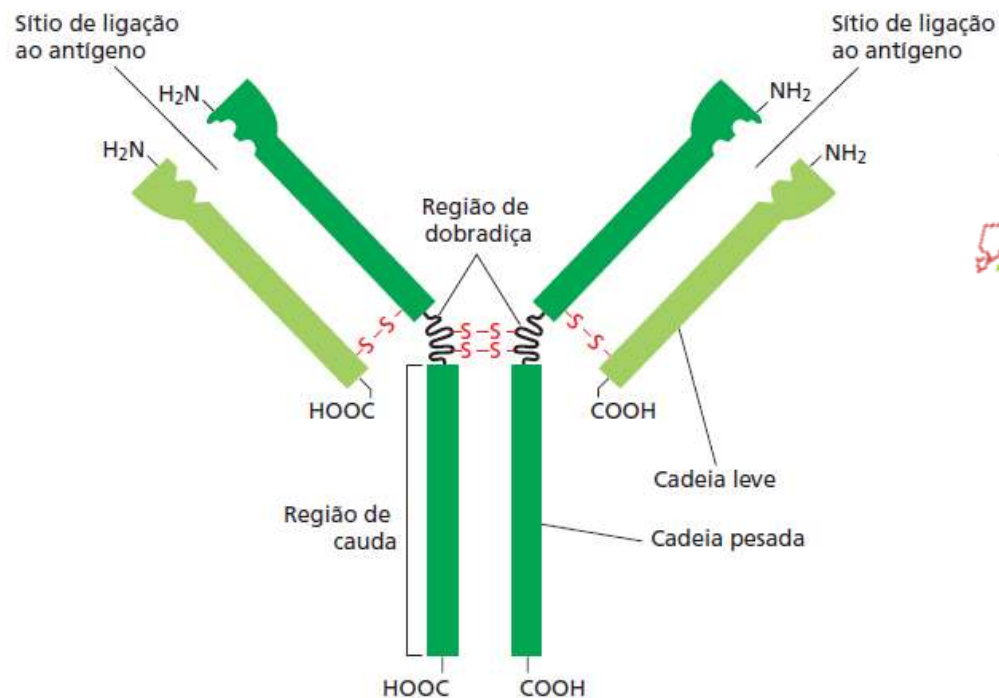


Representação didática da estrutura das imunoglobulinas (anticorpos)

- duas *cadeias leves idênticas*
- duas *cadeias pesadas idênticas*
 - dois sítios idênticos de ligação do antígeno

Vejam os uma **lg** em 3D

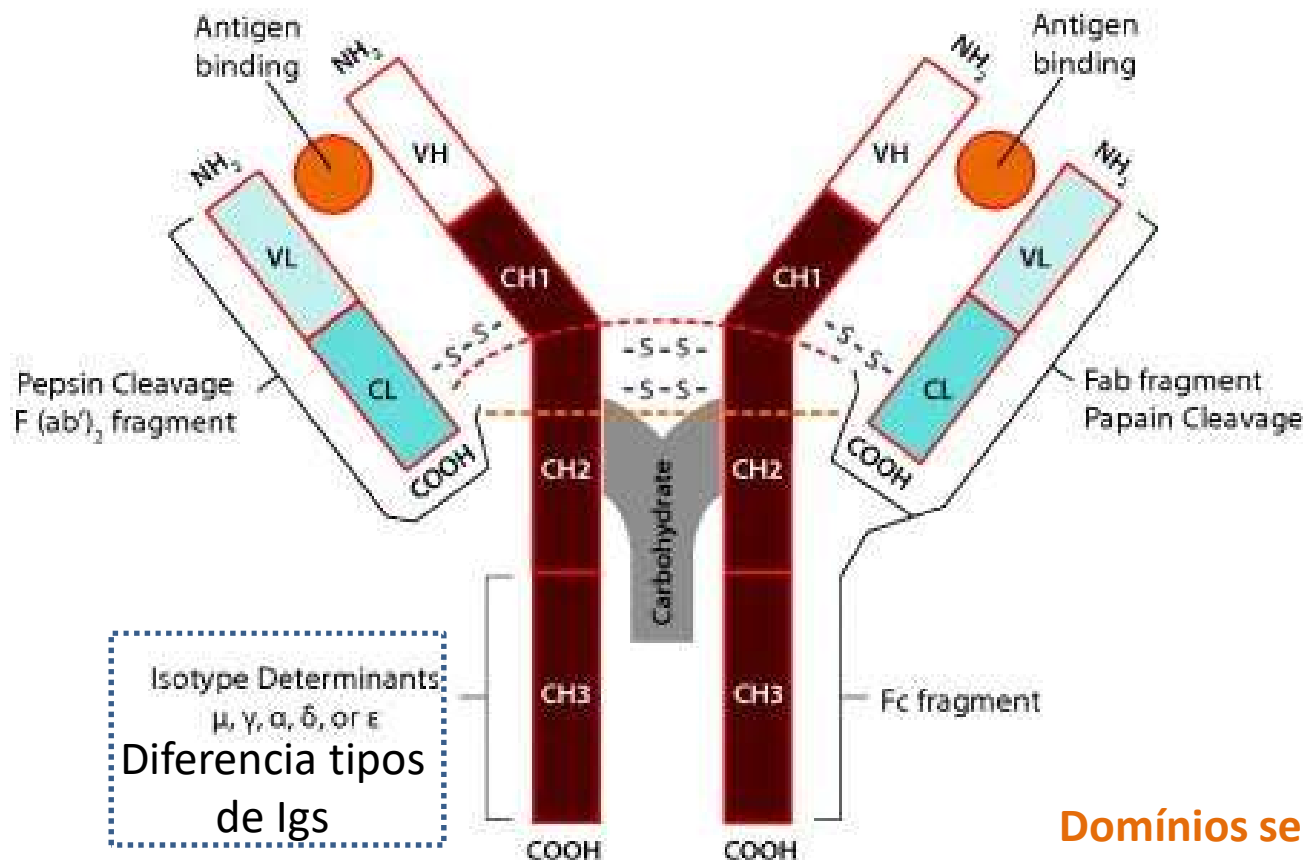
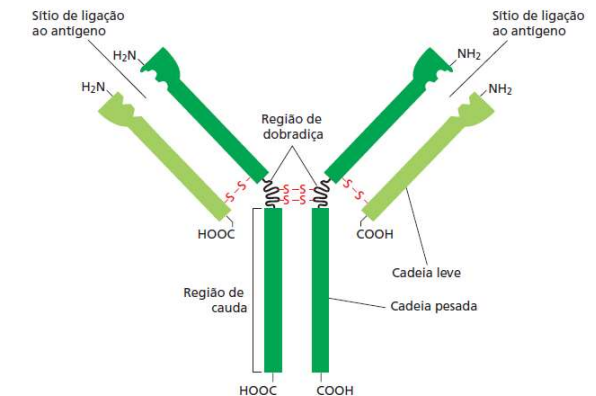
<https://proteopedia.org/wiki/index.php/Antibody>



Detalhes estruturais das imunoglobulinas

Fonte: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/technical-documents/technical-article/protein-biology/western-blotting/antibody-basics>

F = fragment, Ab = antigen binding, H = heavy, L = light, c = cristalizable, C = constant, V = variable



Domínios separados por contorno laranja

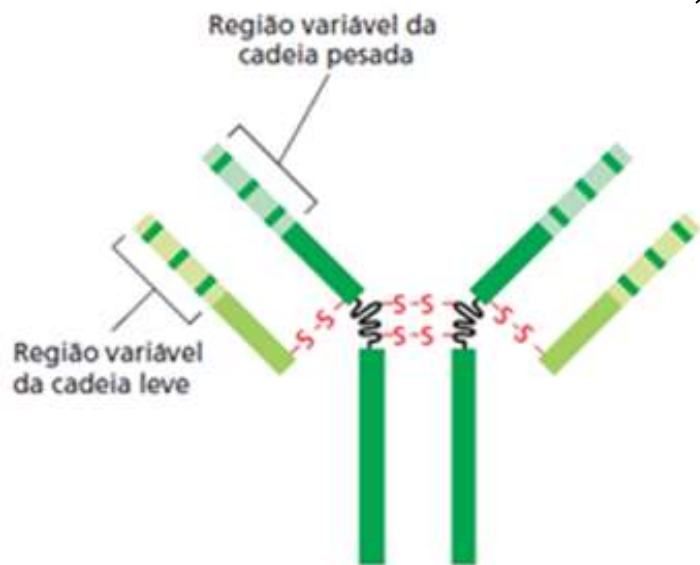
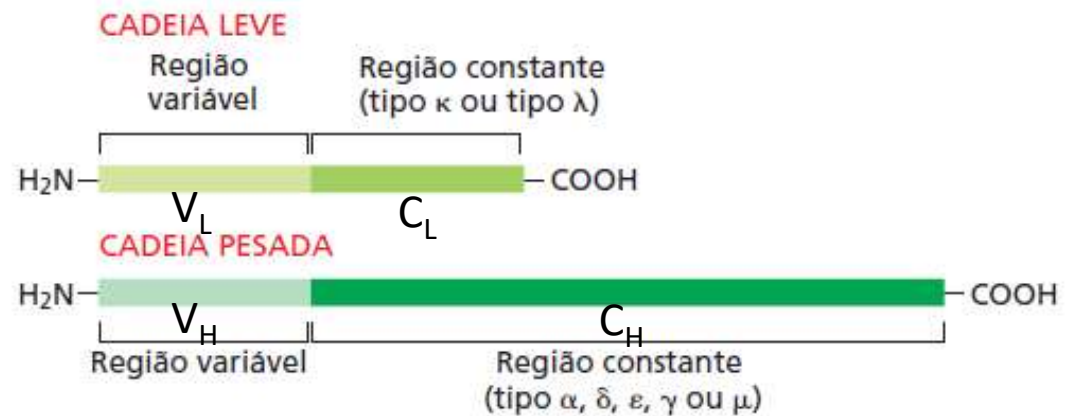
Há 5 classes de imunoglobulinas (Ig) nos mamíferos

Classes e subclasses de imunoglobulinas humanas	Nome da cadeia polipeptídica pesada na Ig	%Total de Igs no soro
IgA IgA ₁ e IgA ₂	Alfa (α)	15
IgD	Delta (δ)	<1
IgE	Épsilon (ϵ)	<1
IgG IgG ₁ , IgG ₂ , IgG ₃ , e IgG ₄	Gama (γ)	75
IgM	Micro (μ)	10

Os vertebrados superiores apresentam dois tipos de *cadeias leves*: kappa (κ) e lâmbda (λ), funcionalmente idênticas

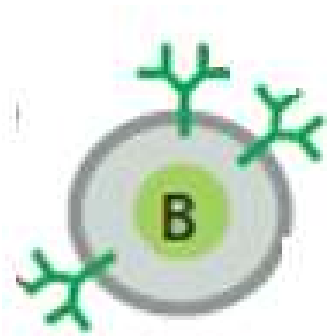
Cada cadeia polipeptídica tem regiões com sequência de aas. constante e variáveis

Os domínios N-terminais são variáveis e distinguem um anticorpo do outro, mesmo dentro da mesma classe

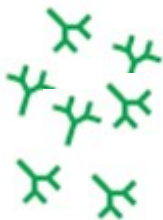


A combinação das regiões variáveis gera um grande repertório de Igs primárias (IgM e IgD), mesmo em células B não ativadas por antígeno: $\sim 10^{12}$

Todas as classes de imunoglobulinas podem ocorrer nas membranas ou em solução



← **Ig** com região C-terminal hidrofóbica (domínio transmembrana) que o ancora na bicamada lipídica

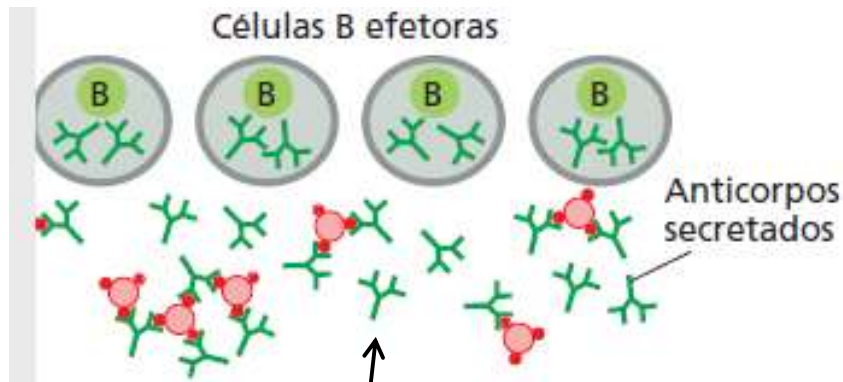
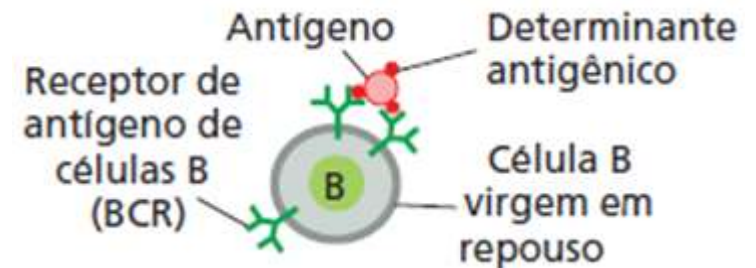


← **Ig** com região C-terminal hidrofílica, permitindo seu escape da célula B

Quando a célula B é ativada, altera-se o processamento do transcrito (RNA) para a cadeia (de polipeptídeo) pesada, produzindo **Igs** secretáveis

IgMs e IgDs na membrana da Célula B funcionam como receptor (BCRs) de antígeno

IgM nas células B imaturas e também **IgD** nas maduras



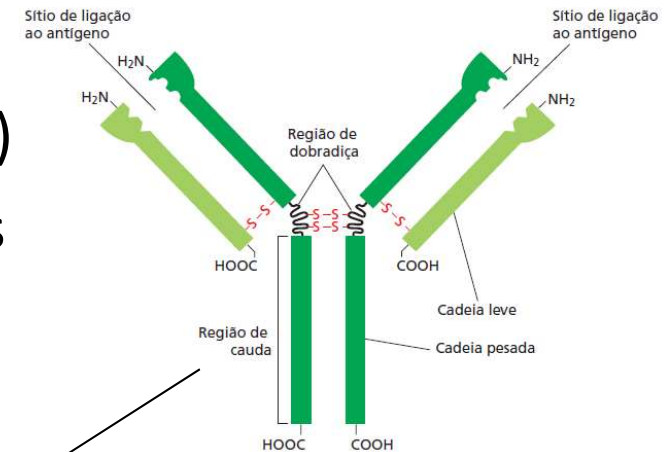
IgM é secretada nos estágios iniciais da resposta (como pentâmeros unidos pela cauda do “Y”)

Proliferação, diferenciação e secreção de anticorpo com o mesmo sítio de ligação do BCR ligado



Os IgGs são os principais anticorpos no sangue

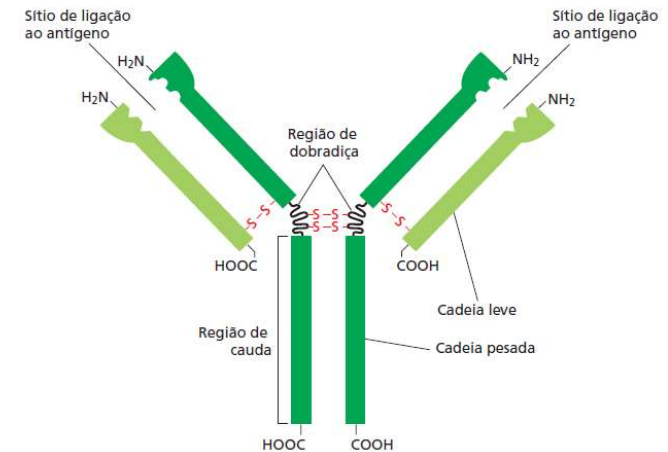
- São os que estão em maior proporção (~75%)
- São secretados (na forma monomérica) pelas células B, em resposta secundária



- A região da cauda (nomeada Fc), de algumas subclasses de IgGs ligados a antígenos, se ligam a receptores de células fagocíticas do sistema imune (macrófagos e neutrófilos)
 - Estas fagocitam e destroem o patógeno “etiquetados” com IgGs

Os IgEs se ligam a receptores em outras células imunes via região Fc

Se ligam a superfície de **eosinófilos**, **mastócitos** (tecidos) e **basófilos** (sangue), tornando-se receptores de antígenos nestas células

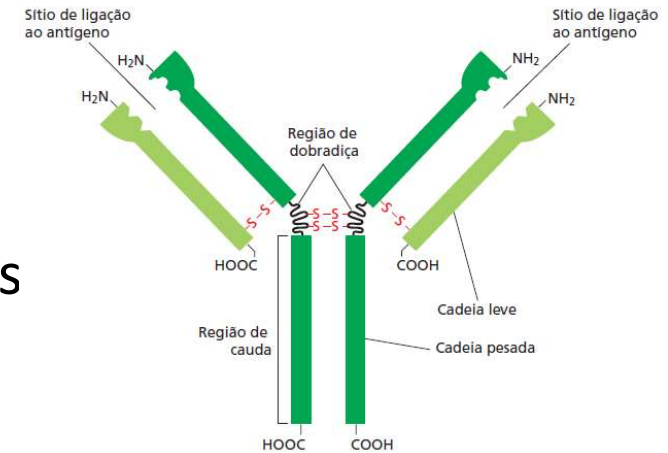


Quando ativado por antígeno, há liberação de citocinas e substâncias como histamina por tais células

- Vasodilata, aumenta permeabilidade vascular e atraem mais leucócitos
- Envolvida em reações alérgicas e no combate a parasitas extracelulares

IgA é a principal classe de anticorpos nas secreções do corpo

Presente na saliva, nas lágrimas, no leite e nas secreções respiratórias e intestinais



Células do epitélio (camada que reveste superfícies internas e externas) tem receptores para a porção Fc de **IgAs**

- Isso direciona o transporte trans-epitelial de **IgAs**, do sangue para as secreções contiguas ao epitélio

Sumário

1. Introdução
2. A estrutura das imunoglobulinas
- 3. Respostas imunes clonais**
 - Compilação final

Por que precisamos falar do significado de clonal (clone) quando o assunto é anticorpo ?

- Anticorpos são utilizados em tratamentos de doenças e como ferramenta de pesquisa e diagnóstico

veja **SAÚDE**

ASSINE BUSCAR 🔍

ALIMENTAÇÃO MEDICINA FITNESS MENTE FAMÍLIA VIDA ANIMAL COLUNISTAS

<https://saude.abril.com.br/medicina/o-que-sao-os-anticorpos-monoclonais-aprovados-para-tratamento-da-covid-19/>

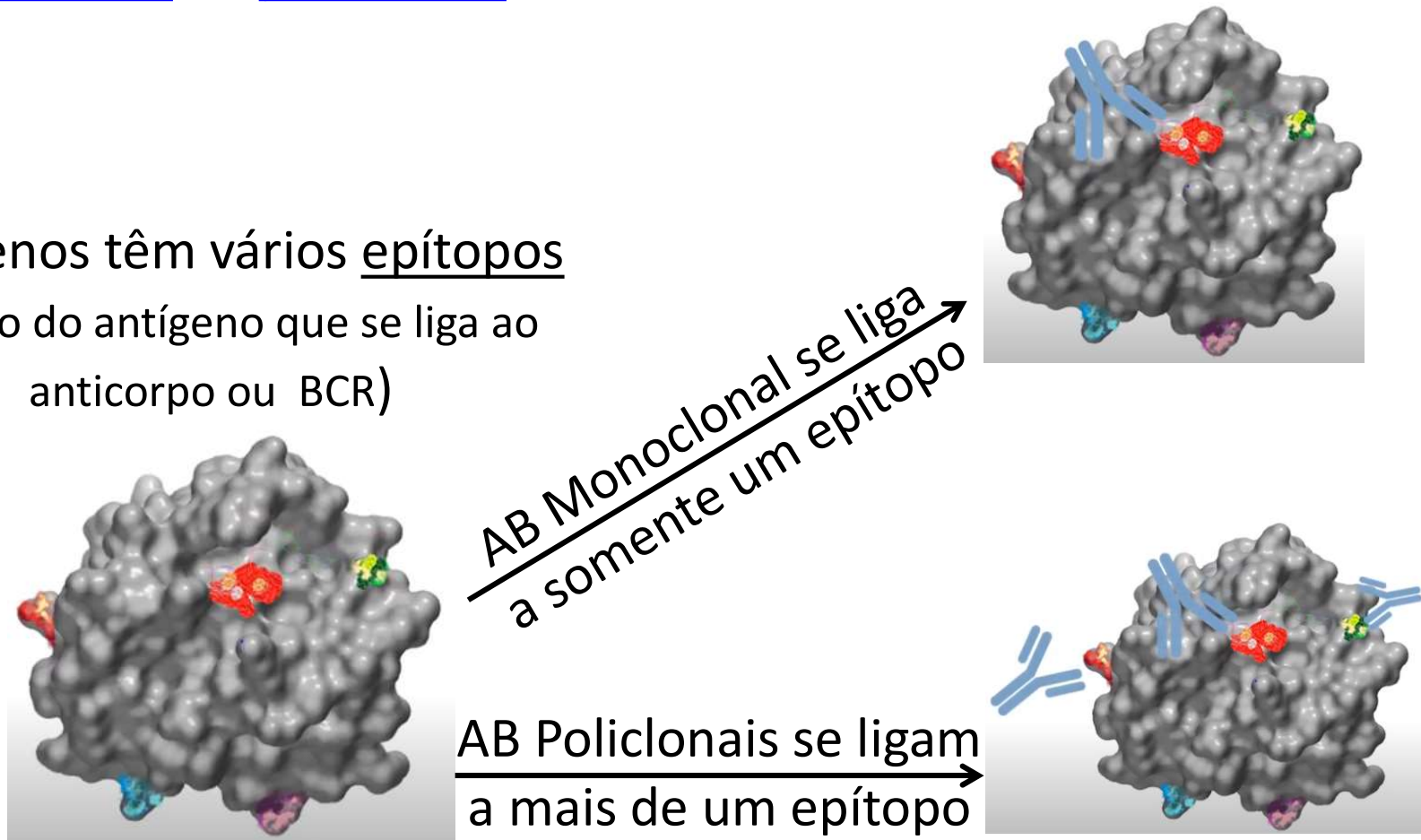
Os anticorpos contra a Covid aprovados pela Anvisa

- Associação de casirivimabe e imdevimabe,
- Associação de banlanivimabe e etesevimabe
- Regdanvimabe
- Sotrovimabe

O que o termo “clonal” significa quando falamos de **anticorpos**?

Anticorpos com afinidade para o mesmo antígeno podem ser monoclonais ou policlonais

Antígenos têm vários epítomos
(região do antígeno que se liga ao anticorpo ou BCR)



Sumário

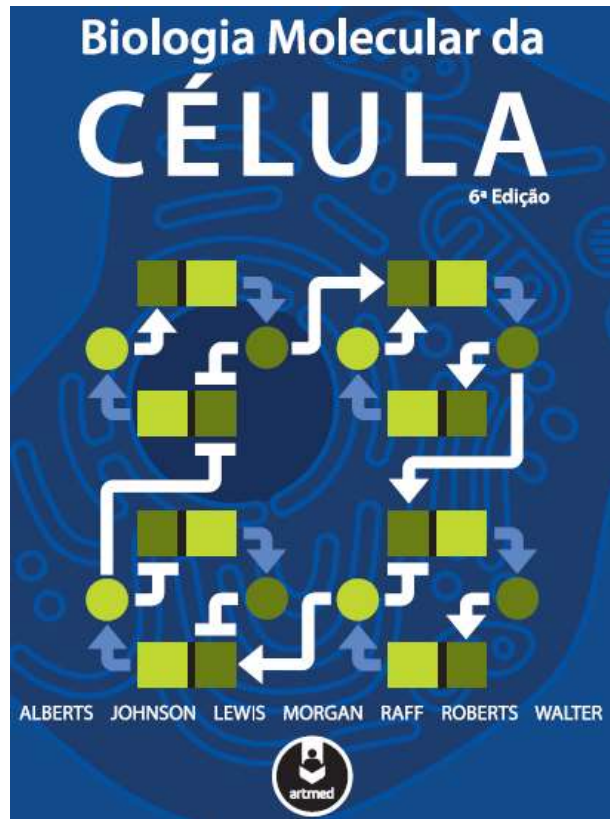
1. Introdução
2. A estrutura das imunoglobulinas
3. Respostas imunes clonais
 - **Compilação final**

Mensagens principais

1. Glicoproteínas globulares são secretadas por células B, um tipo de leucócito, e desempenham a função de anticorpos
2. São denominadas imunoglobulinas (Igs) e há 4 diferentes classes
3. Igs se ligam a antígenos, que podem ser micro-organismos ou seus fragmentos, e disparam a resposta imune, combatendo infecções
4. A ligação entre uma Ig e um antígeno é altamente específica e se torna de alta afinidade quando a célula B se matura
5. Mesmo quando não estimulado, há um repertório amplo de Igs produzidas e isso confere certa imunidade contra milhões de potenciais patógenos

Referências

Principal

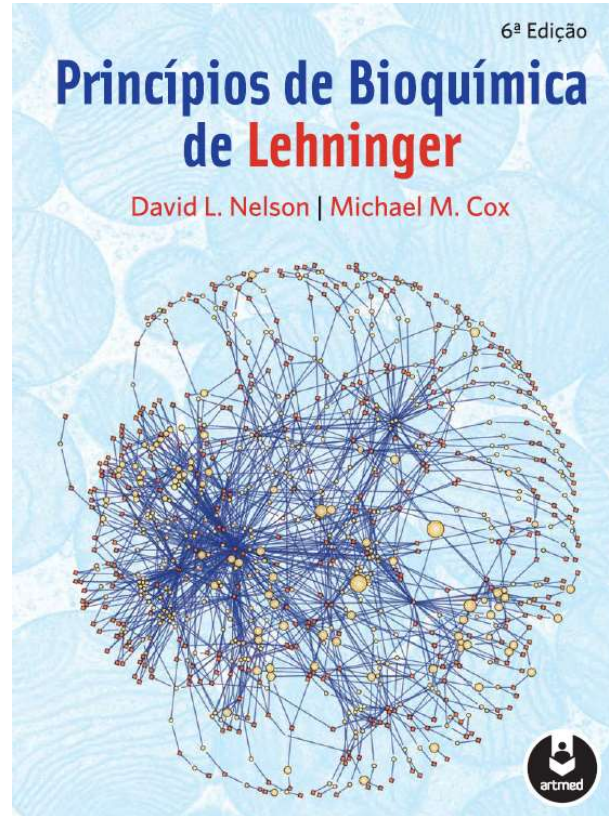


6Ed, 2017,
Capítulo 24 (Os sistemas imunes
inato e adaptativo), págs. 1315-1342



Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al.
**Immunobiology: The Immune System in Health
and Disease.** 5th edition, 2001.
Grátis no link: [Em NCBI Books](#).

Referência auxiliar



6Ed, 2014, Capítulo 5.2 (Interações complementares entre proteínas e ligantes: o sistema imune e as imunoglobulinas), págs. 174-179