

Linfócitos:

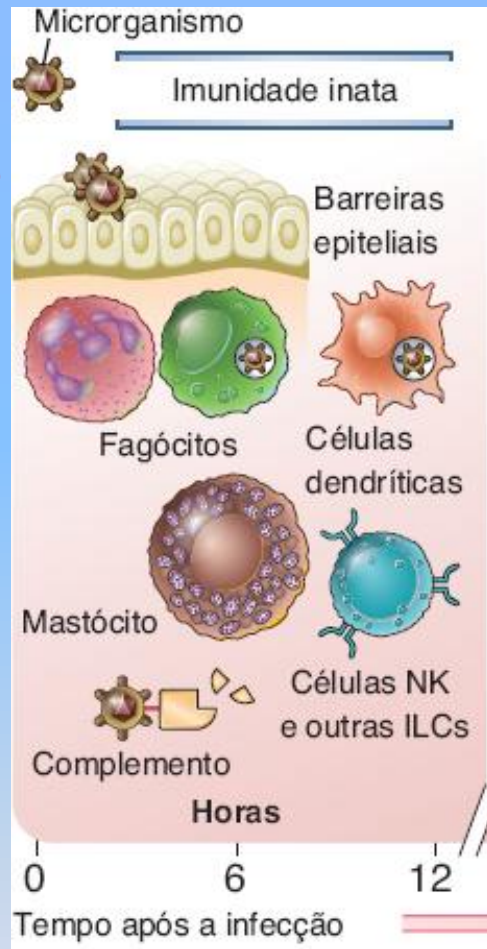
geração de diversidade

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

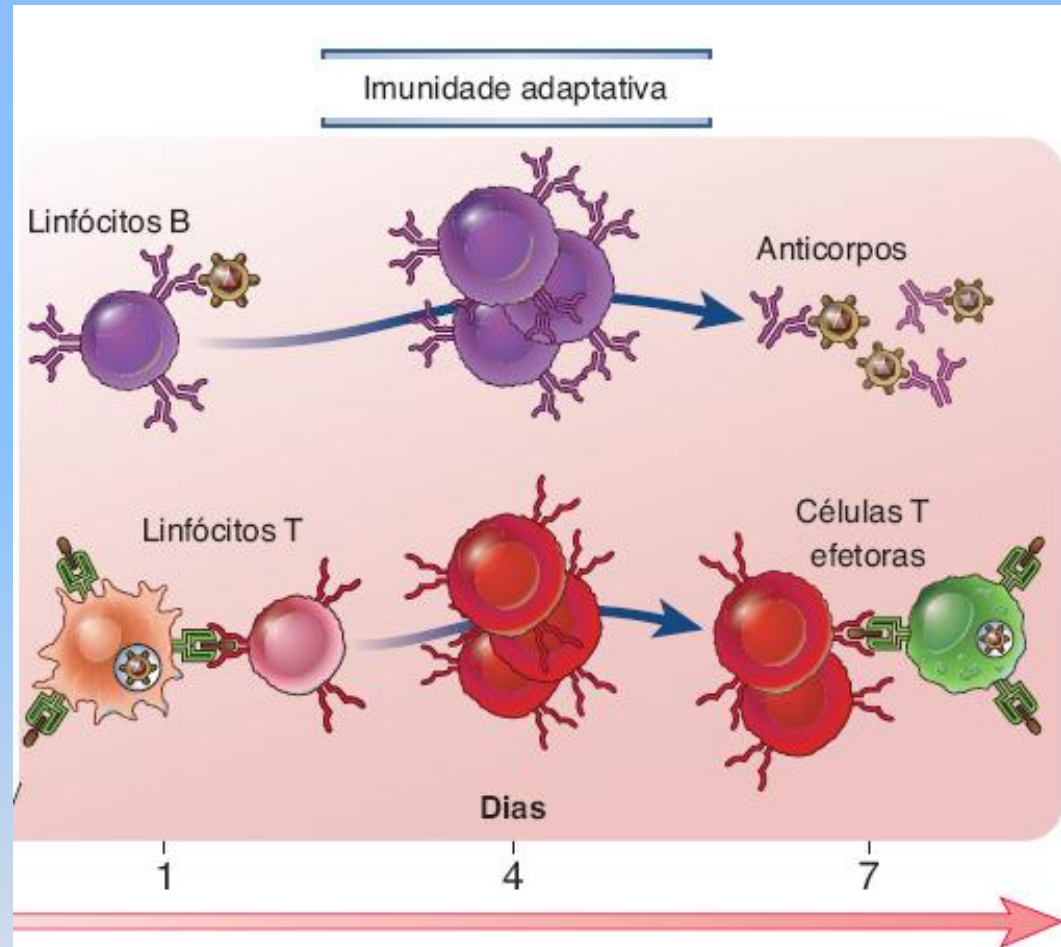
Imunidade inata e suas características

Abbas, Lichtman, Pillai, 10a. Edição, 2023.



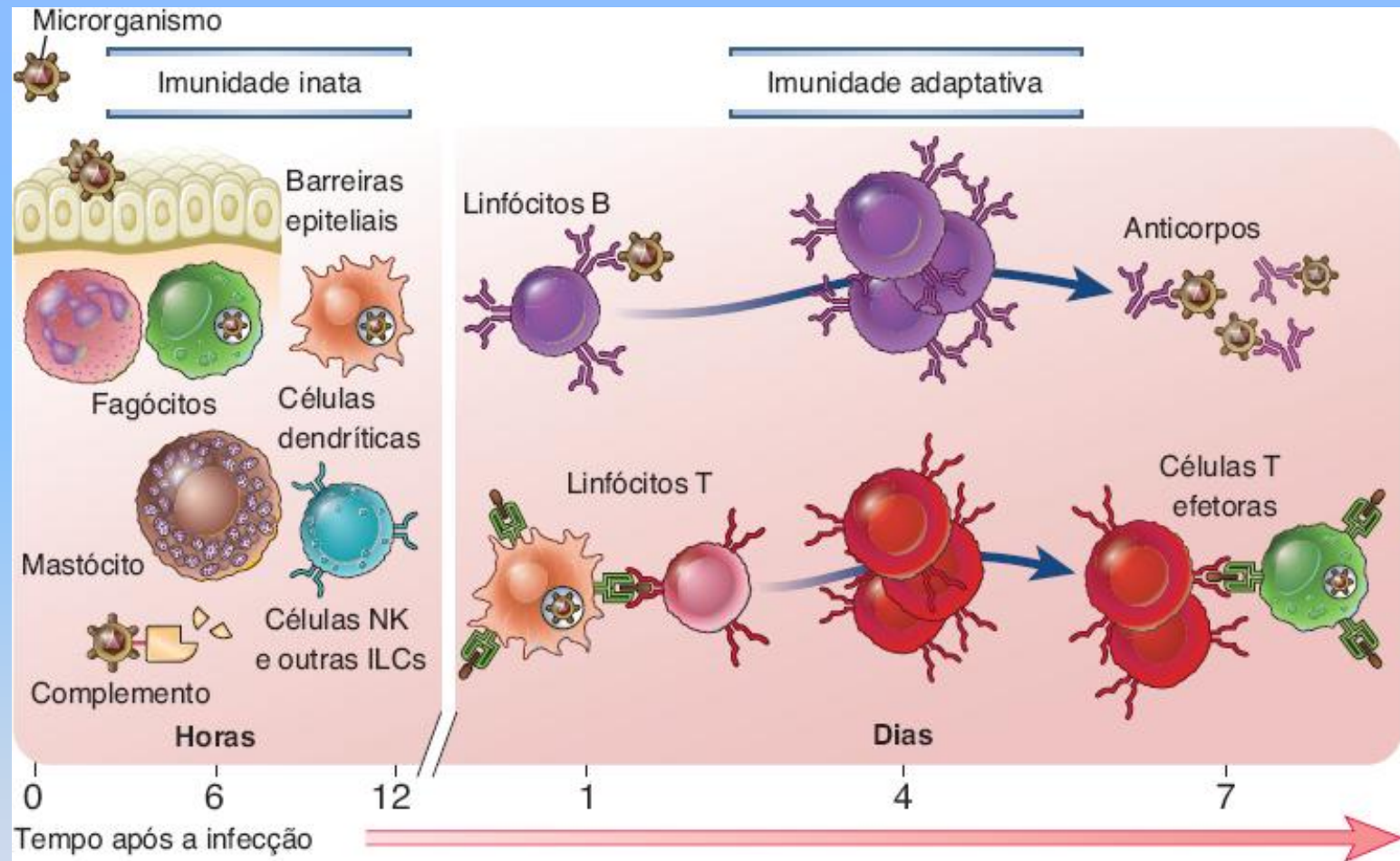
- diversidade codificada pela linhagem germinativa
- dirigida contra estruturas compartilhadas
- não possui memória
- auto-tolerância

Imunidade adaptativa e suas características



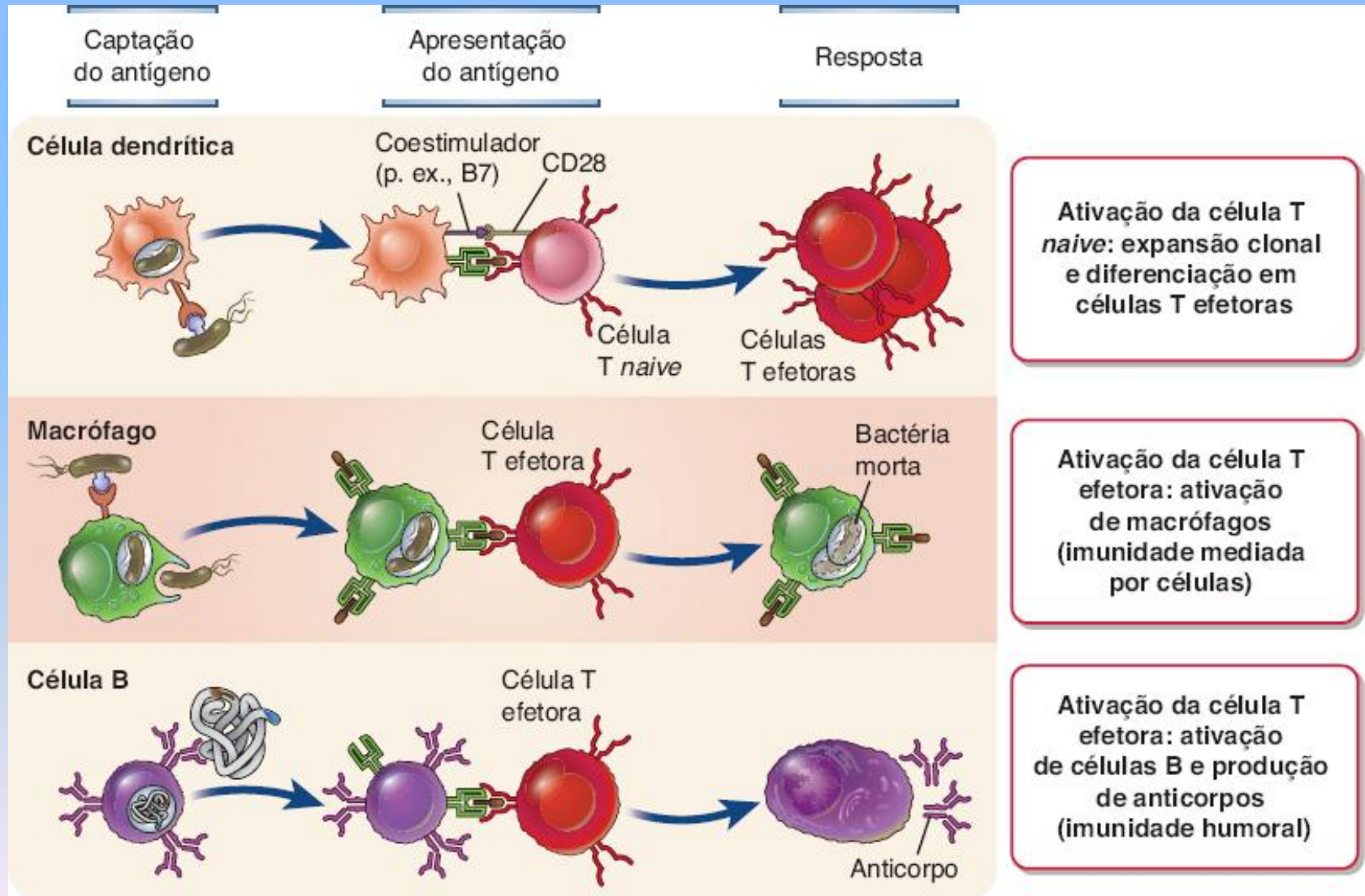
- receptores distribuídos de forma clonal
- diversidade codificada por recombinação gênica
- dirigida contra epítopos específicos
- memória imunológica
- potencial autorreativo

Imunidade inata e adaptativa se complementam

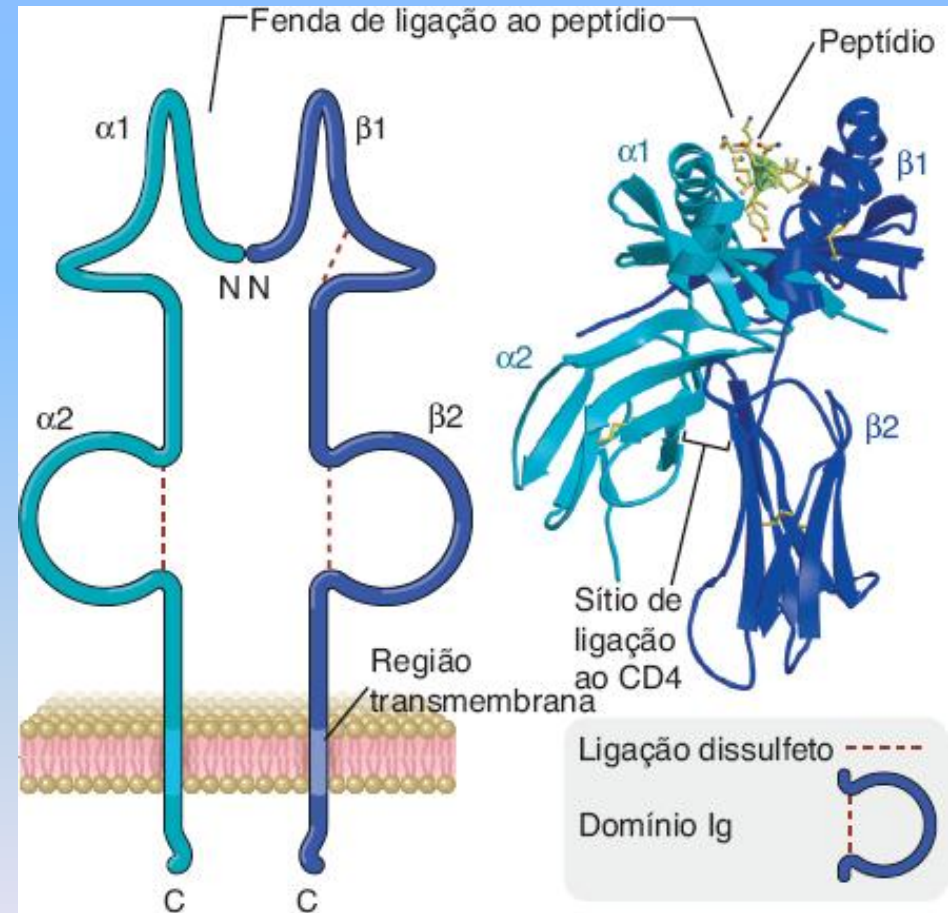
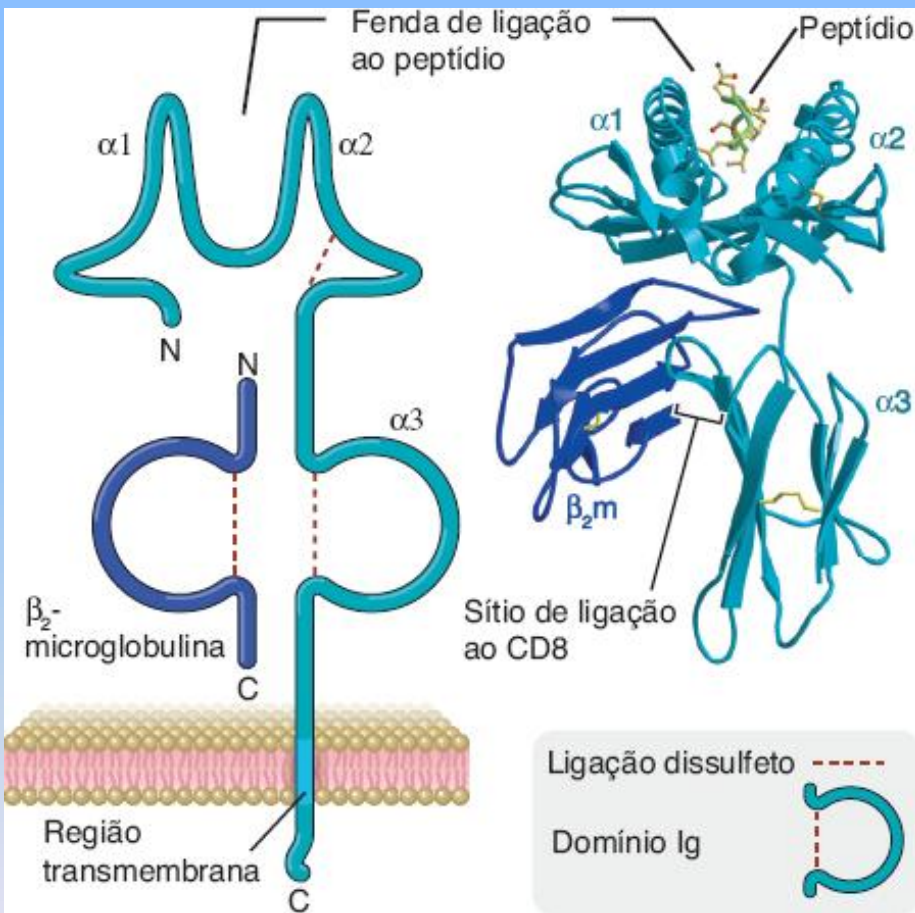


Abbas, Lichtman, Pillai, 10a. Edição, 2023.

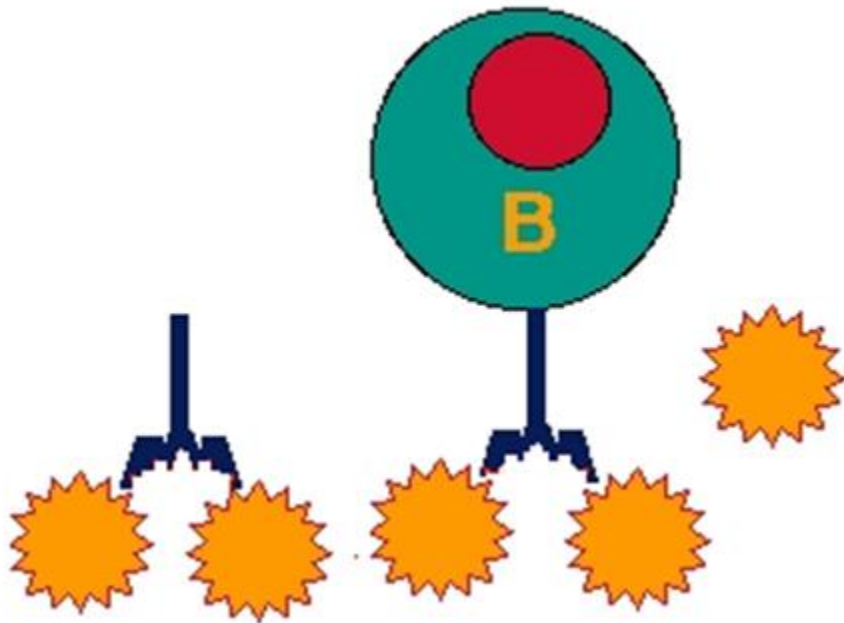
Aula passada: processamento e apresentação de antígenos



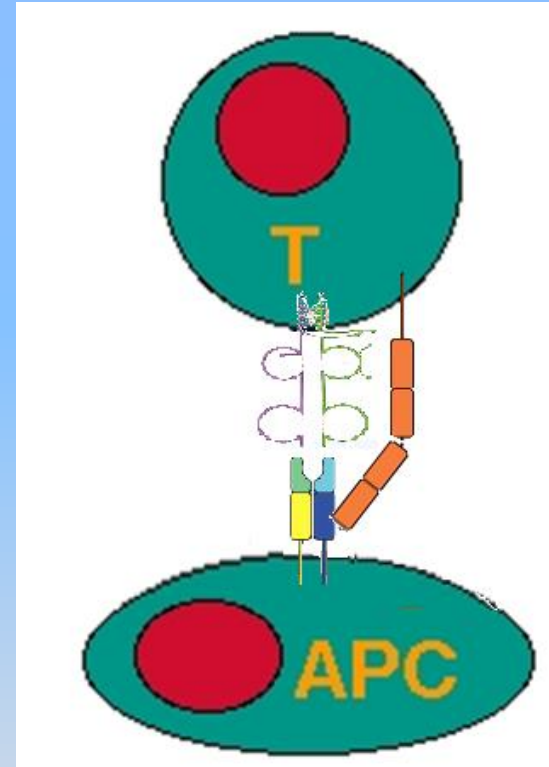
Aula passada: processamento e apresentação de antígenos



Reconhecimento de Antígenos pelos Linfócitos



Antígenos na conformação nativa são reconhecidos pelos linfócitos B



Linfócitos T não reconhecem antígenos diretamente. Os antígenos precisam ser “processados” e “apresentados” pelas células apresentadoras de antígenos

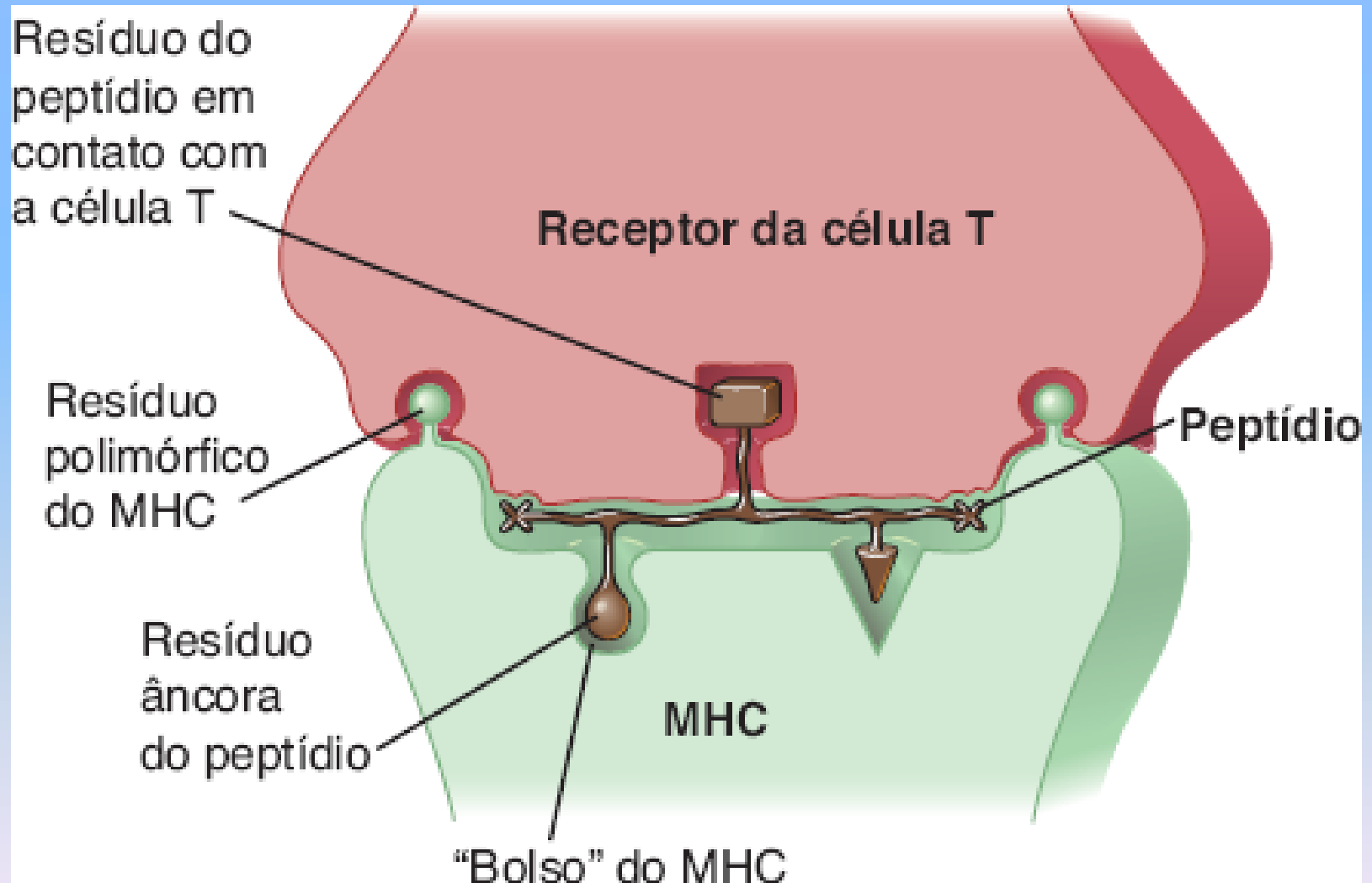
Processamento e Apresentação pelo MHC de classe I

<https://www.youtube.com/watch?v=hzET2XMMW28&list=PLNxPv76KnZ8PsulAwTXDnTqJjb2cKioDJ&index=12>

Processamento e Apresentação pelo MHC de classe II

<https://www.youtube.com/watch?v=8krlaGVR6Gk&list=PLNxPv76KnZ8PsulAwTXDnTqJjb2cKioDJ&index=13>

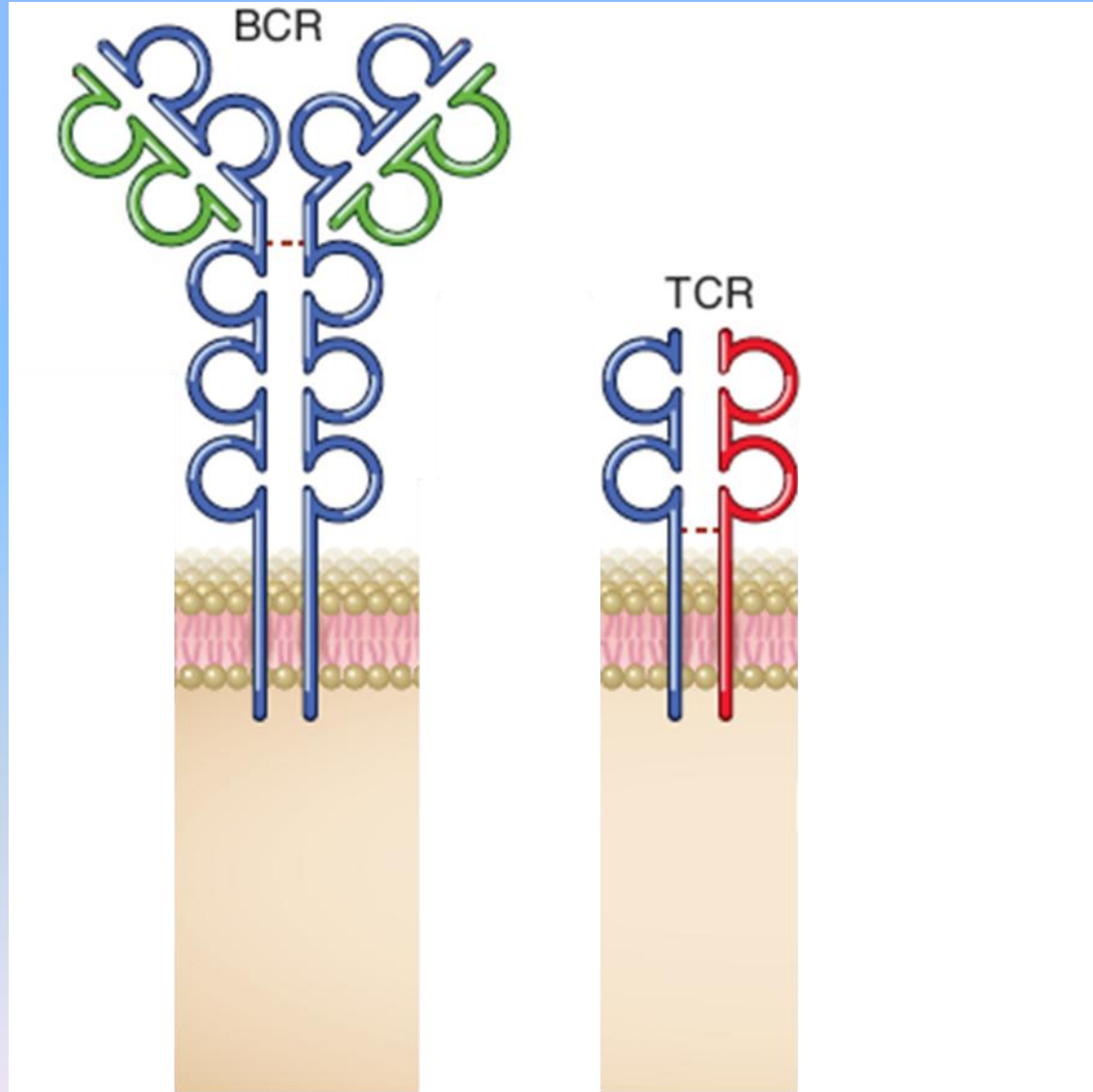
TCR: interações com peptídeo e MHC



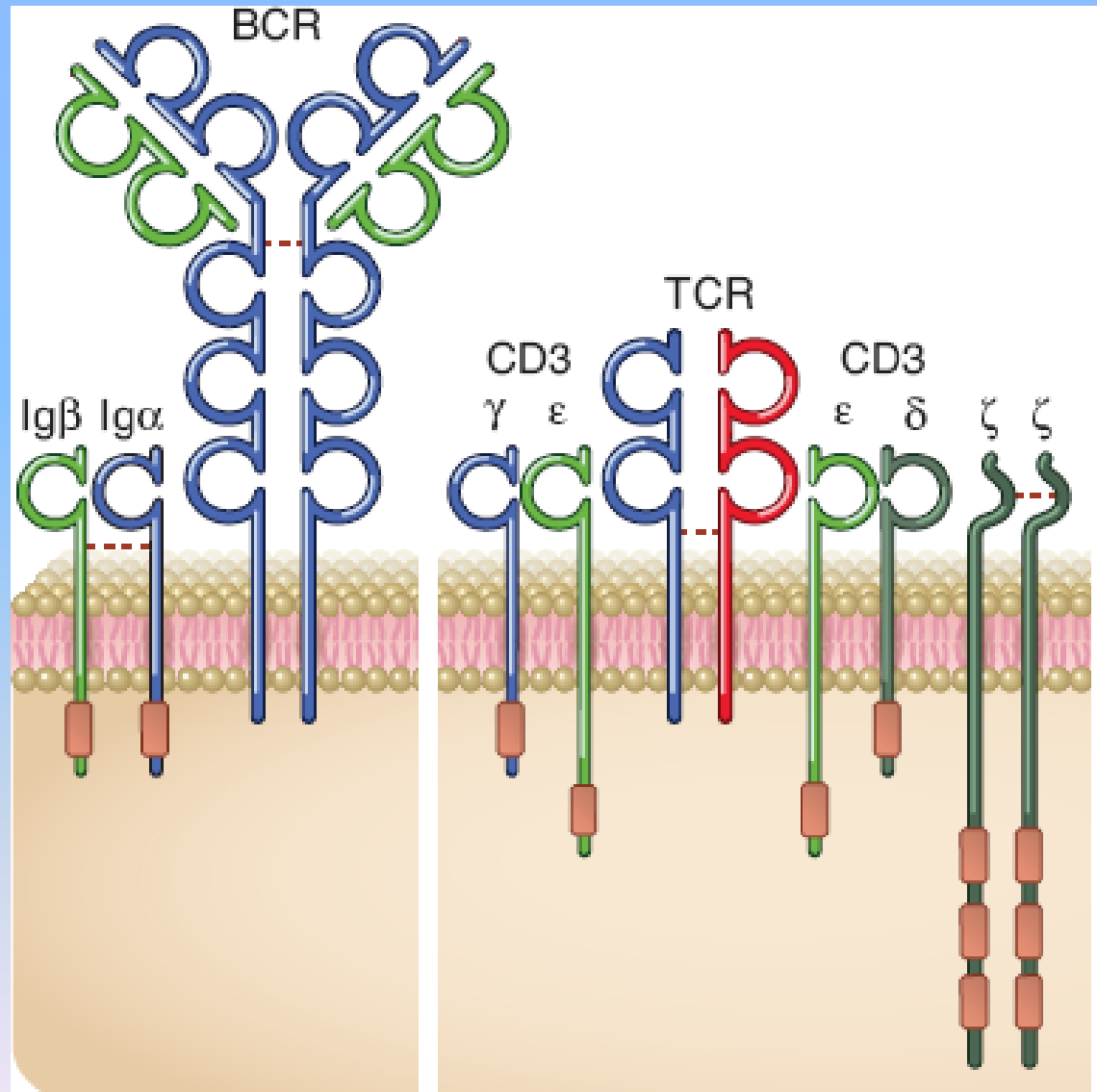
Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Conhecer a estrutura do TCR e do BCR***
- 2. Revisar a organização dos genes responsáveis pela codificação dos TCRs e dos BCRs, bem como os princípios da recombinação somática V(D)J dos genes de TCRs e BCRs***
- 3. Reconhecer os mecanismos de geração de diversidade dos TCRs e BCRs: diversidade combinatória, diversidade juncional e hipermutação somática***
- 4. Discutir os isotipos/classes dos anticorpos, suas características e funções***

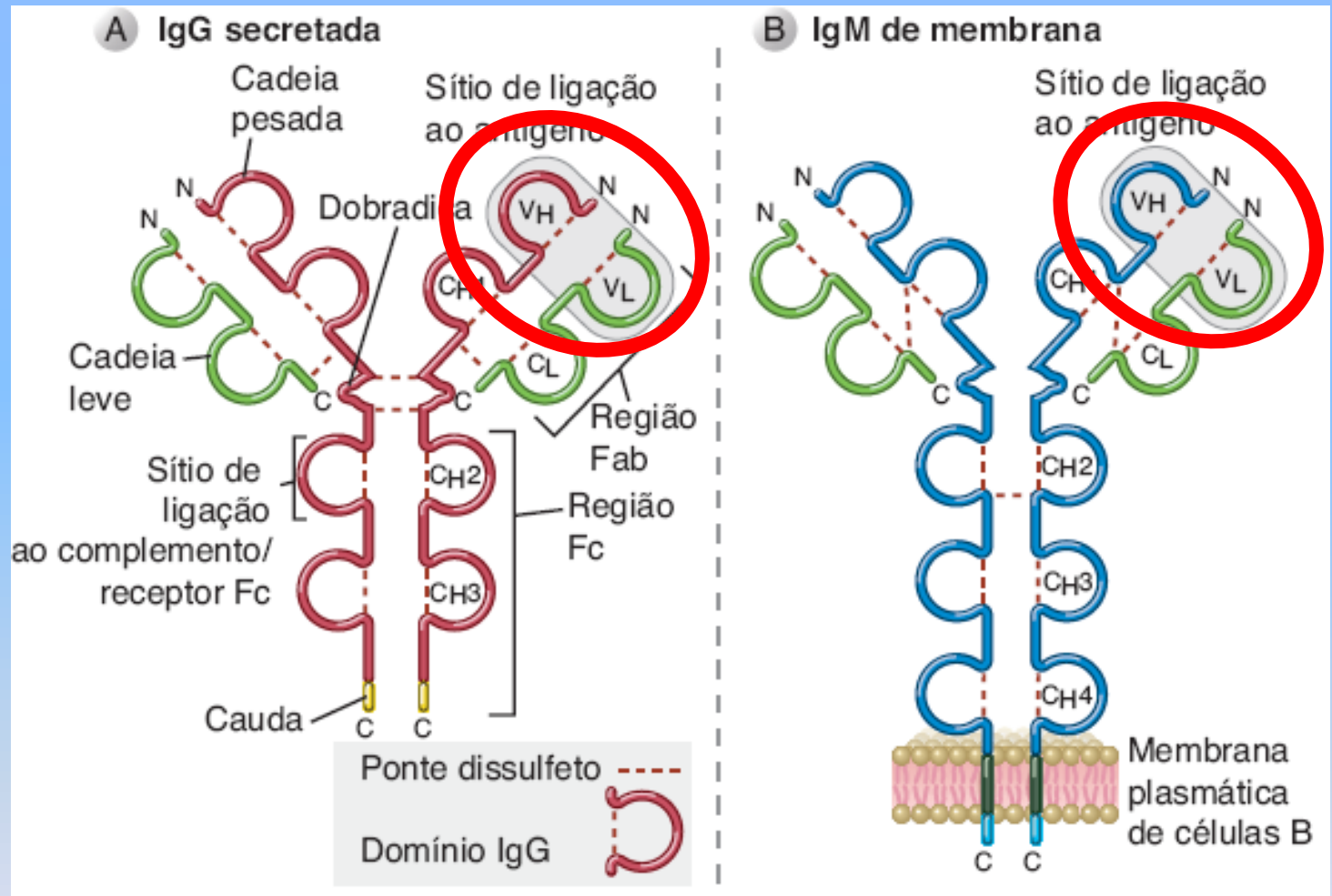
Receptores Antigênicos da Imunidade Adquirida



Receptores Antigênicos da Imunidade Adquirida



Anticorpos: estrutura



Cadeias

- Leve: κ , λ
- Pesada: μ , δ , γ , α , ϵ (classes ou isotipos)

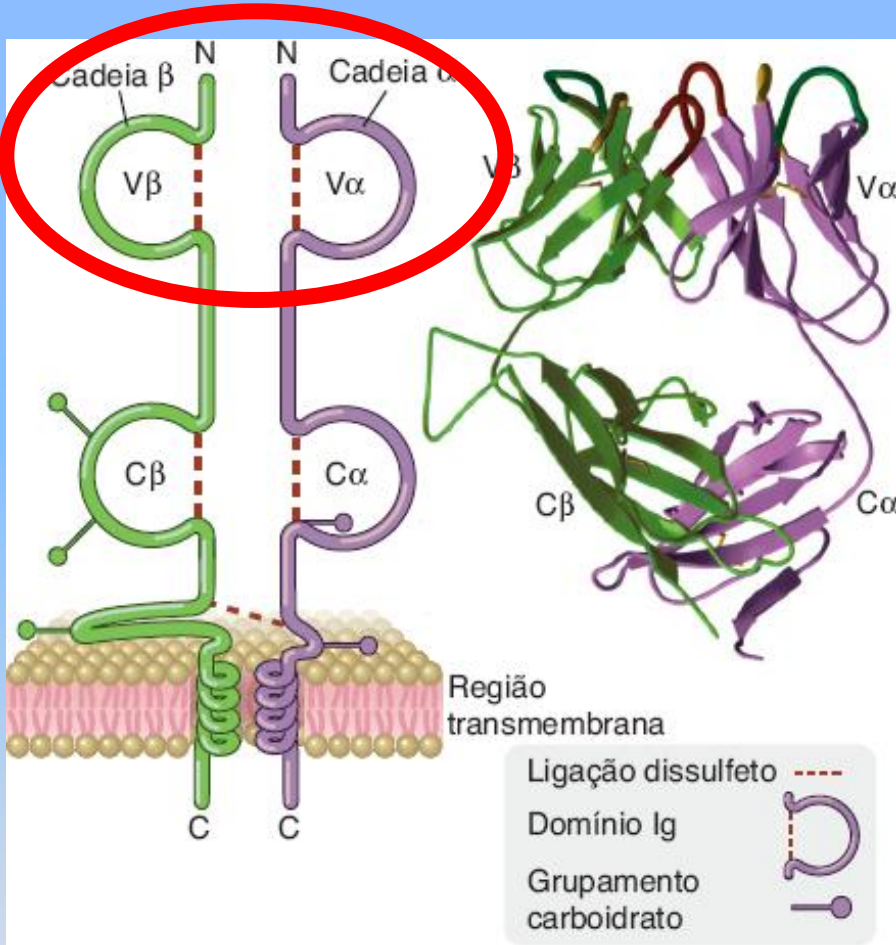
Dobradiça:

- Flexibilidade

Funções:

- Ligação ao antígeno
- Efetoras

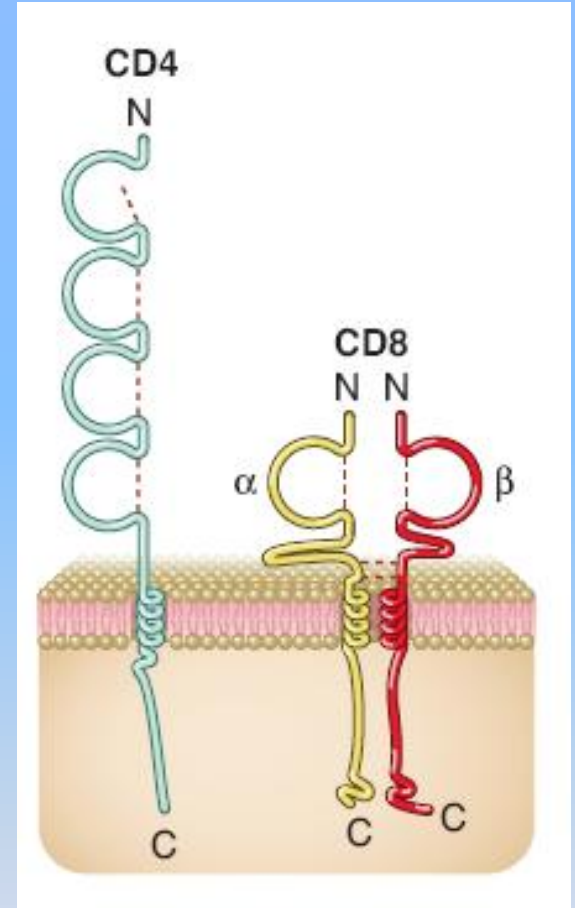
TCR e co-receptores: estrutura



Cadeias

- α/β : células T clássicas
- γ/δ : células T não convencionais

Nunca são secretados

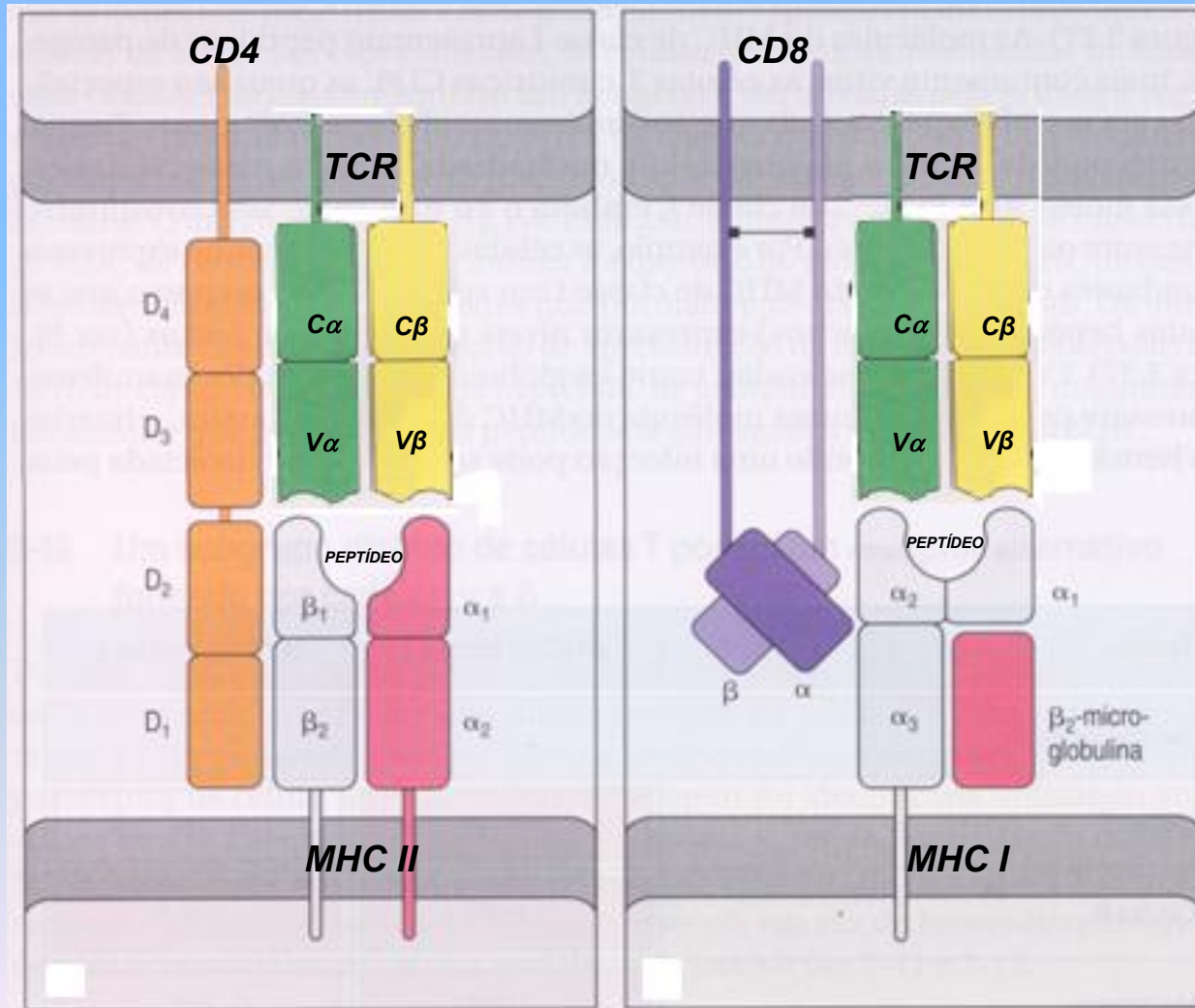


- **CD4: reconhece MHC de classe II**
- **CD8: reconhece MHC de classe I**

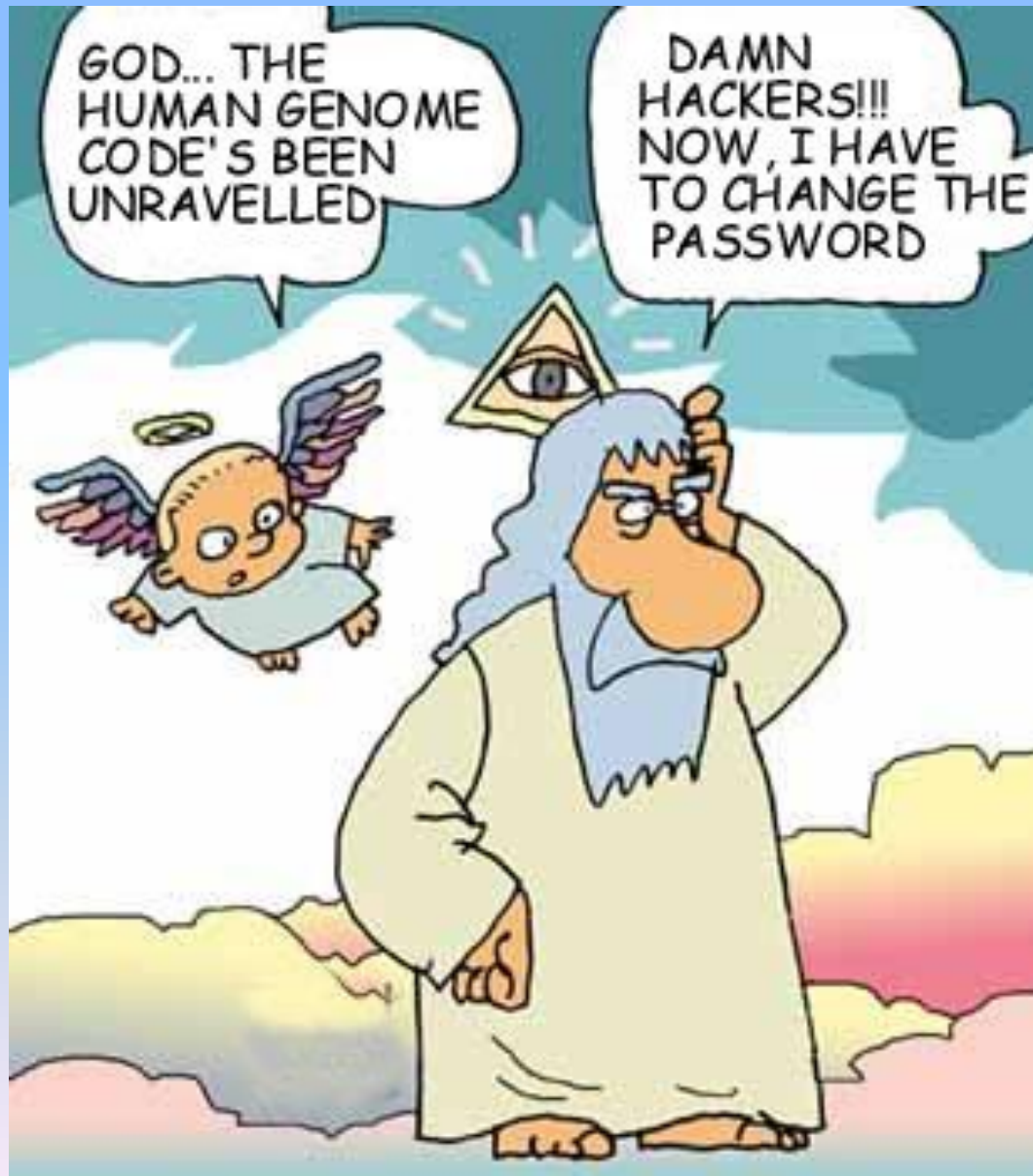
Ligação MHC-peptídeos/TCR-CD4 ou CD8

MHC classe I + peptídeo – TCR + CD8

MHC classe II + peptídeo – TCR + CD4



Projeto Genoma Humano



Projeto Genoma Humano (1990 – 2013)



Human Genome Project

U.S. Department of Energy

About ▾ Impacts ▾ Research ▾ Chromosomes Publications ▾ Contact Us

Human Genome Project

Completed in 2003, the Human Genome Project (HGP) was a 13-year project coordinated by the U.S. Department of Energy (DOE) and the National Institutes of Health. During the early years of the HGP, the Wellcome Trust (U.K.) became a major partner; additional contributions came from Japan, France, Germany, China, and others. This website details HGP history.

Explore the Chromosomes

24

All chromosomes

View >



Chromosome 1

View >



Chromosome 2

View >



Chromosome 3

View >



Chromosome 4

View >

Southern Blot

Organism A



Organism B



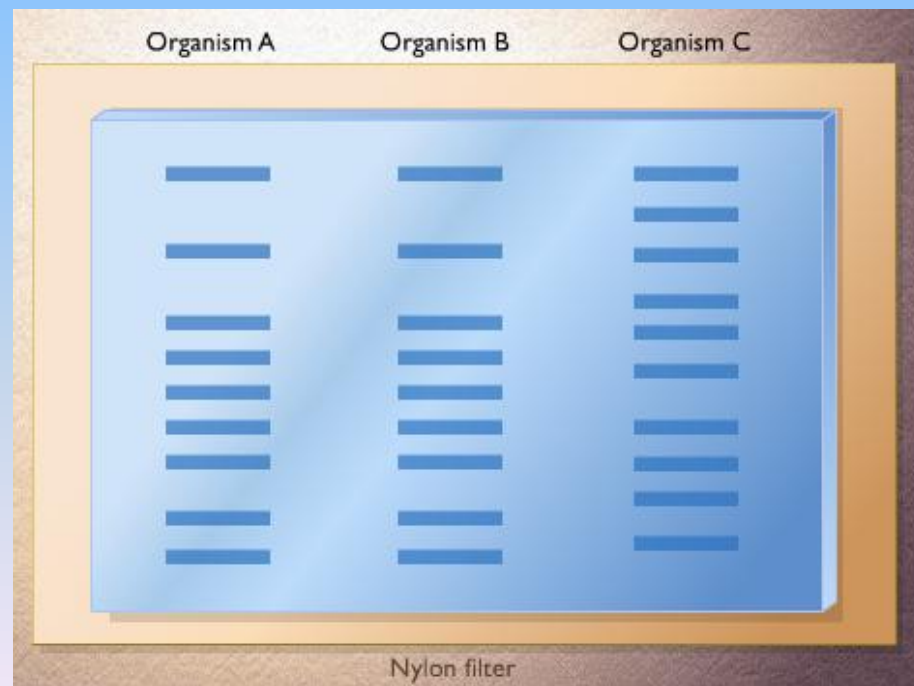
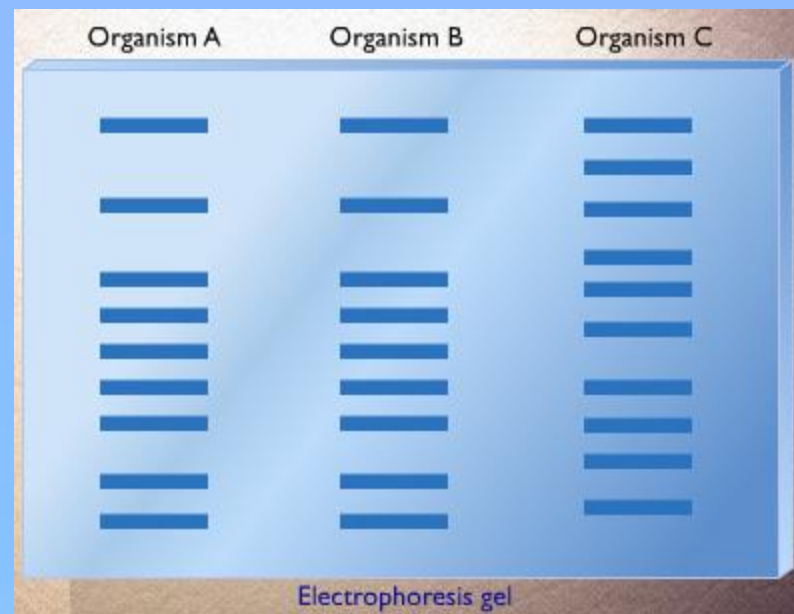
Organism C

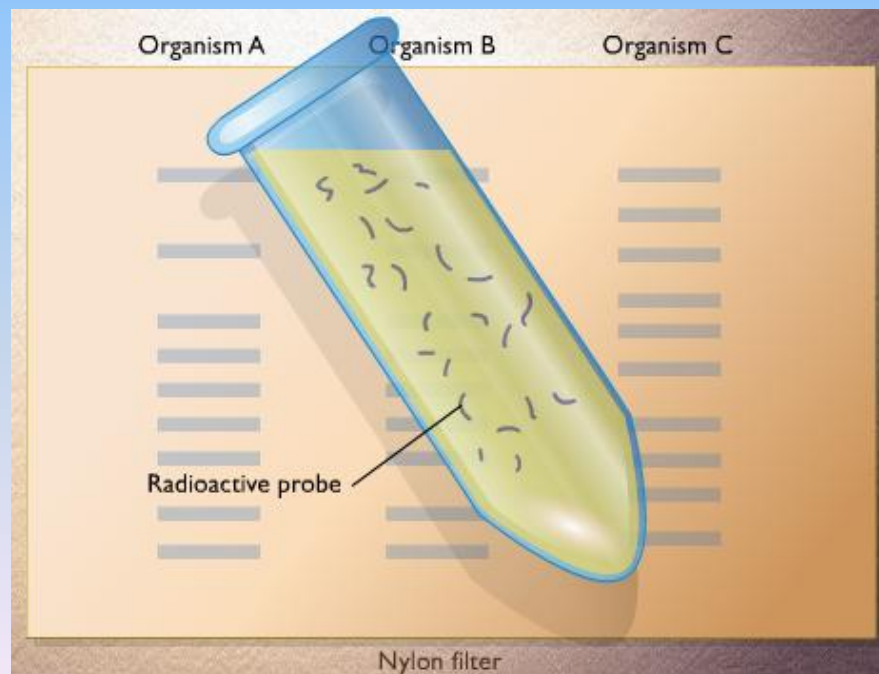
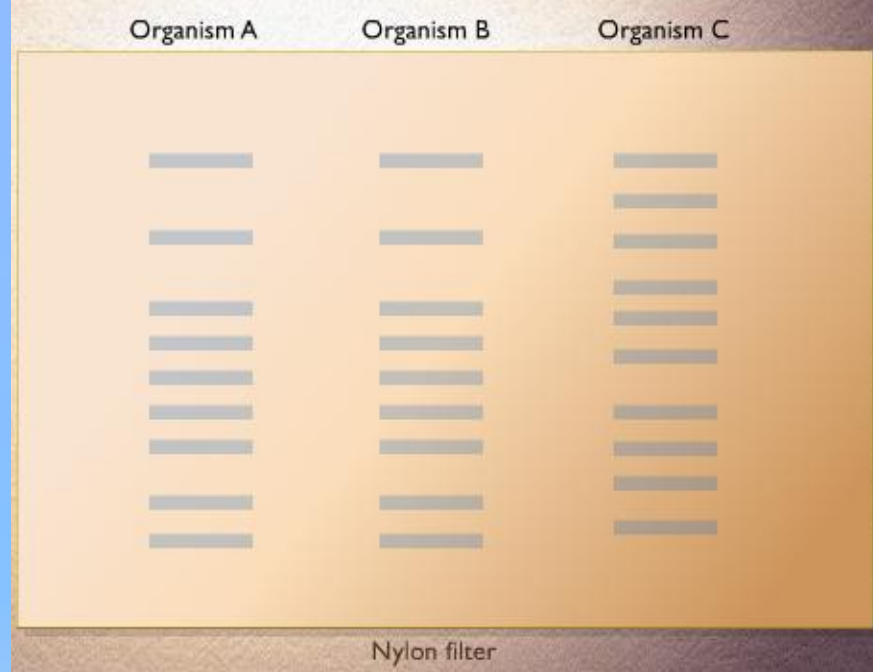


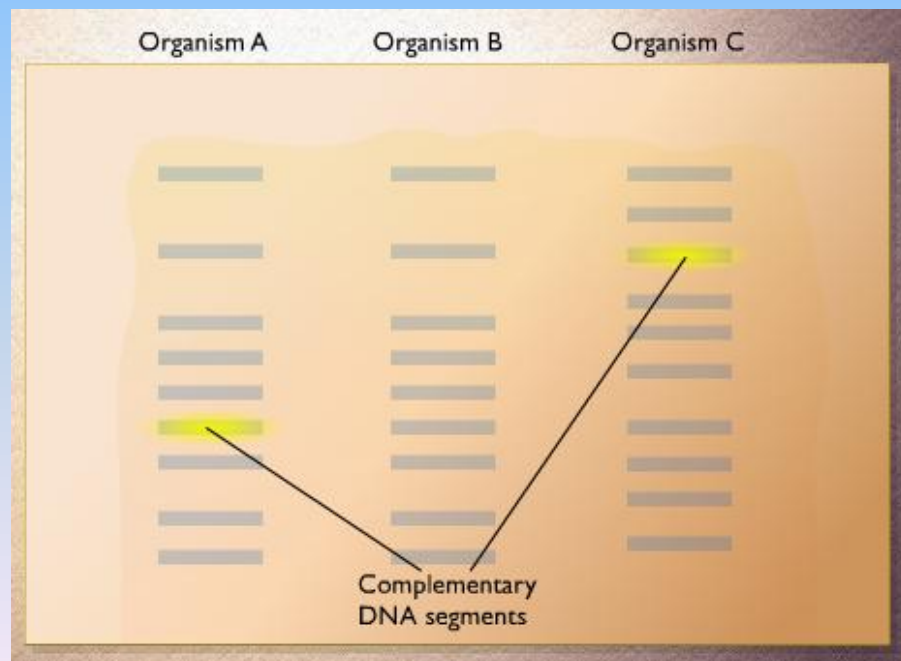
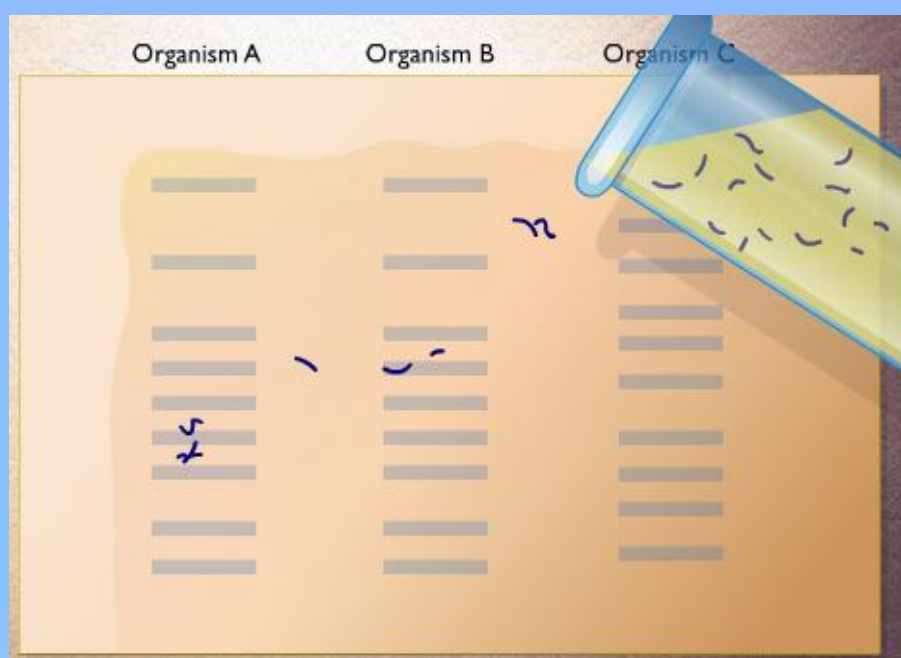
DNA

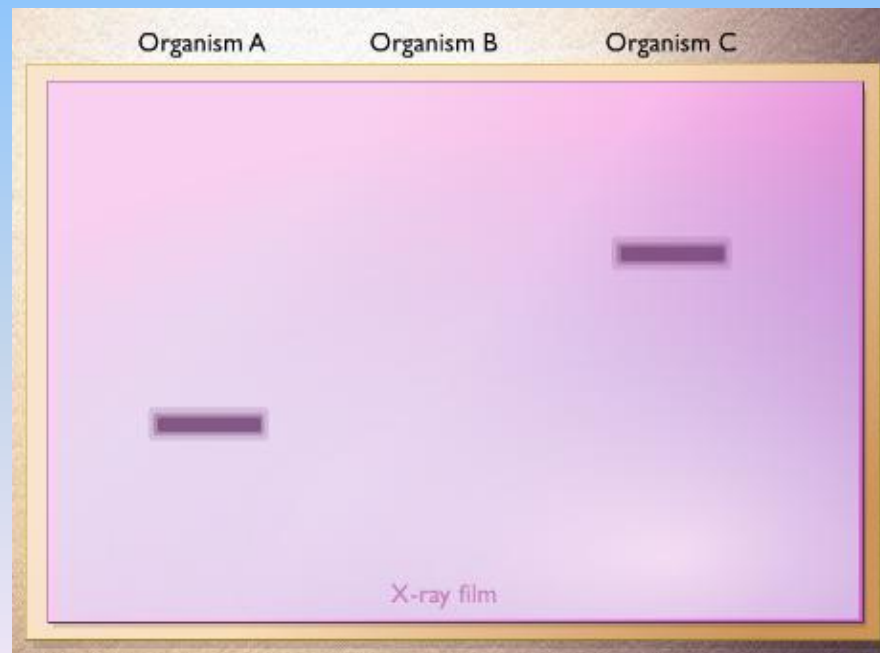












DNA da linhagem germinal	
Fragmento de região C	Fragmento da região V
	

DNA da linhagem germinal		DNA da célula B	
Fragmento de região C	Fragmento da região V	Fragmento da região C	Fragmento da região V
			



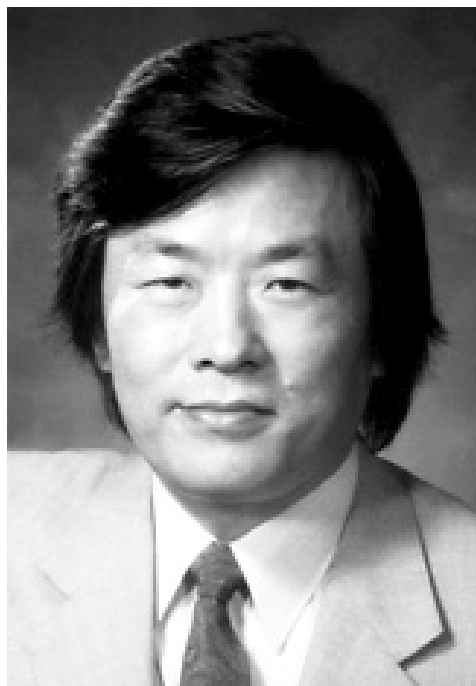
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1987

Susumu Tonegawa

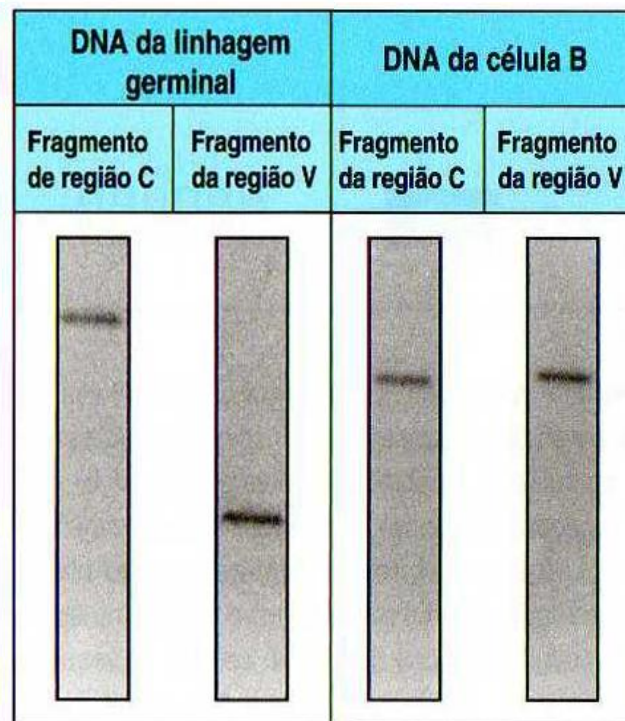
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1987

Nobel Prize Award Ceremony

Susumu Tonegawa



Susumu Tonegawa



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1987 was awarded to Susumu Tonegawa *"for his discovery of the genetic principle for generation of antibody diversity"*.

Organização genômica dos loci de cadeia leves e pesadas no genoma

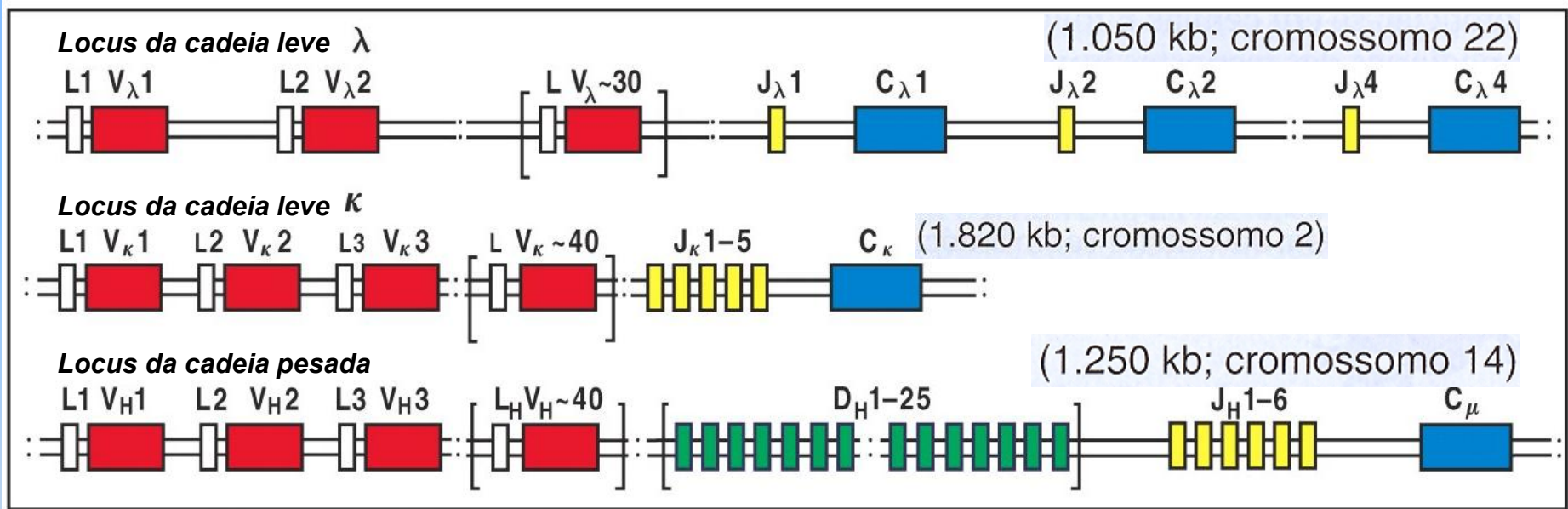


Figure 4-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Expressão dos segmentos gênicos de Ig

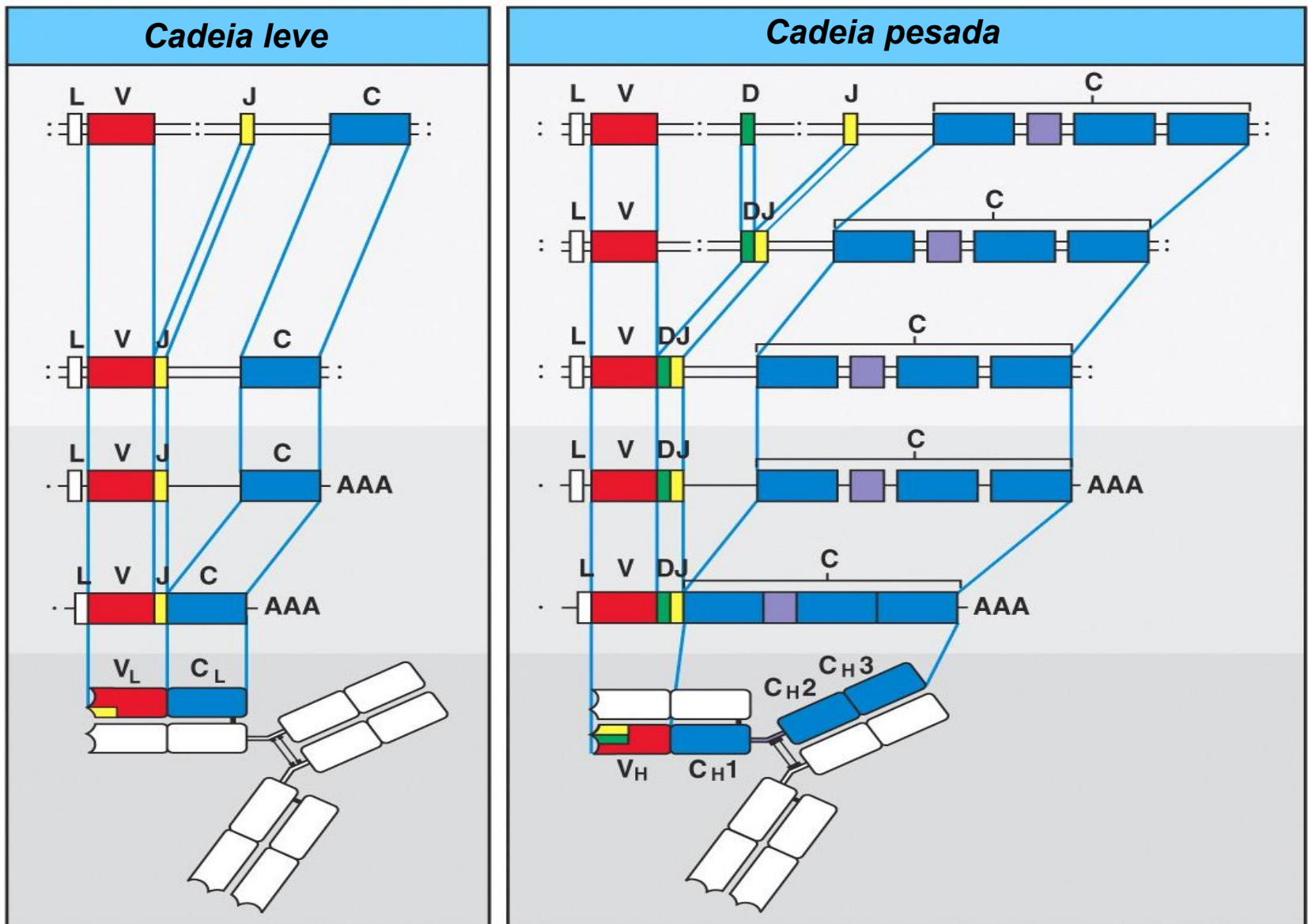
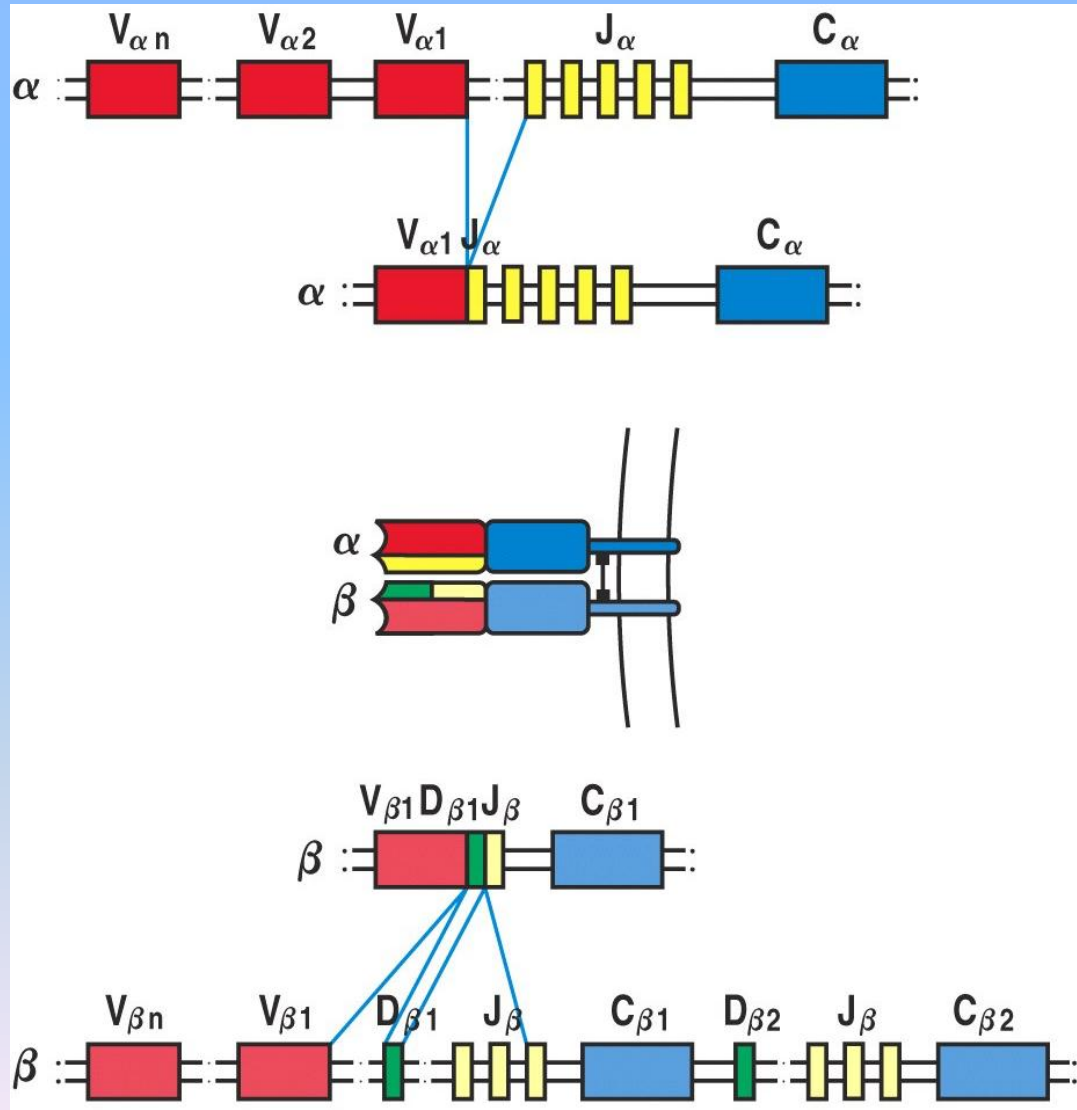


Figure 4-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Expressão dos segmentos gênicos de TCR

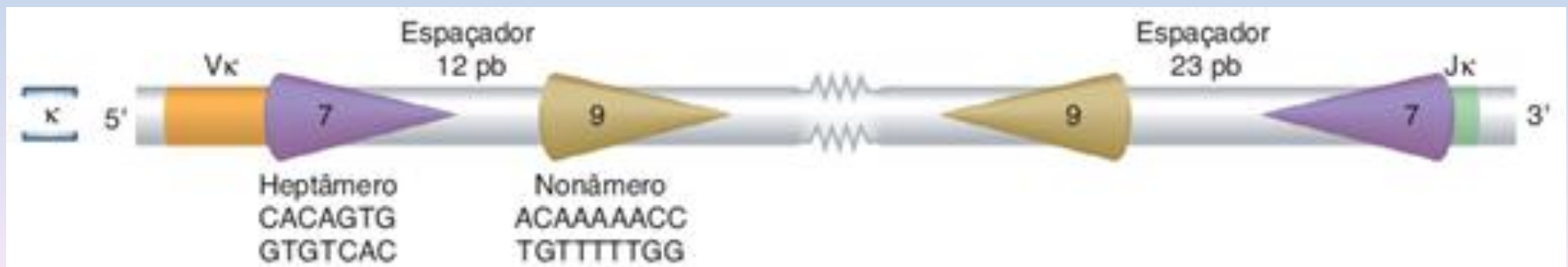
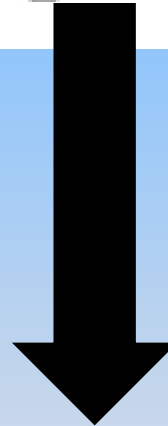
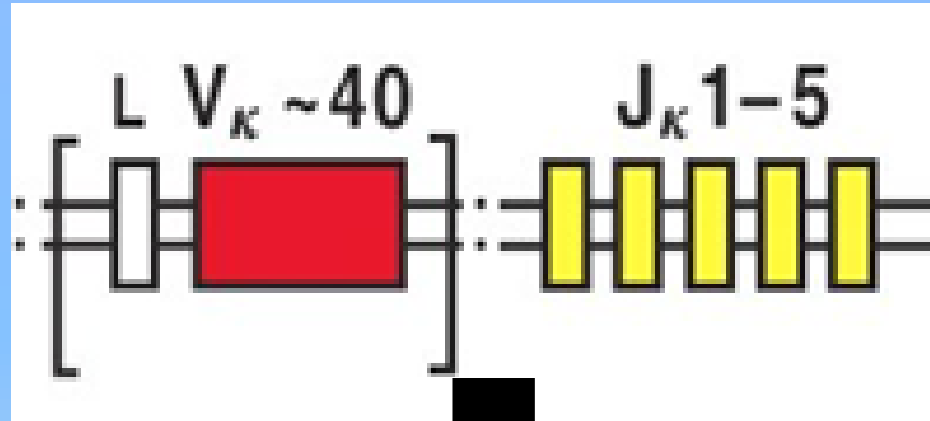


Número de segmentos gênicos funcionais nos loci de imunoglobulina humana

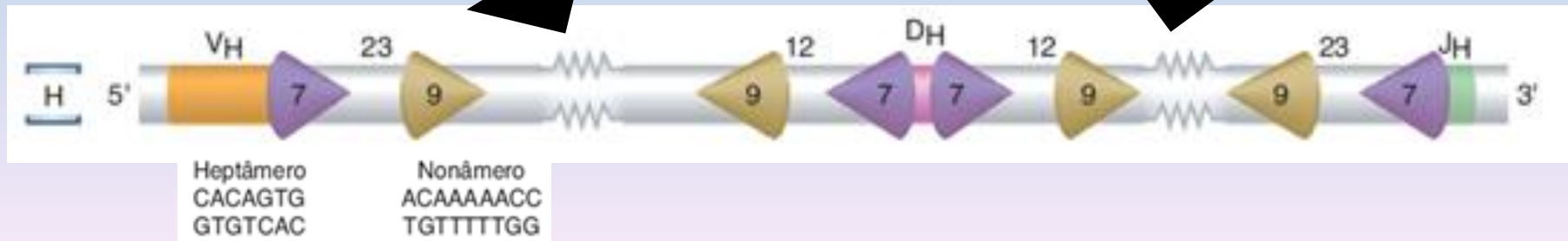
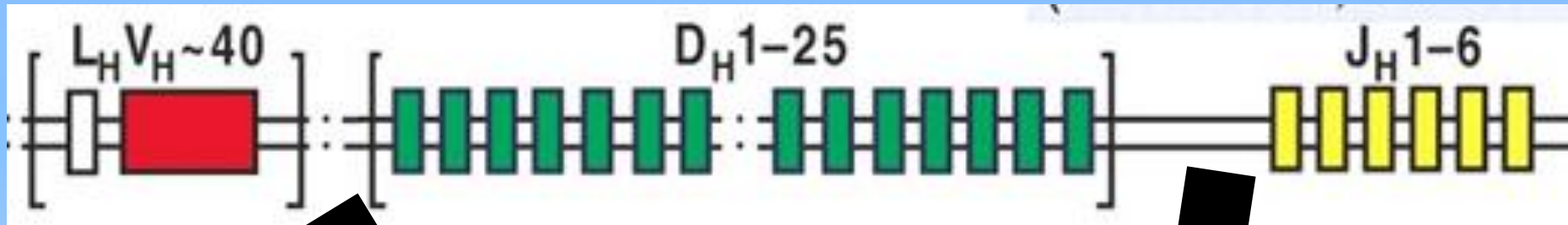
Segmento	Cadeias leves		Cadeia pesada
	κ	λ	H
Variável (V)	40	30	40
Diversidade (D)	0	0	25
Junção (J)	5	4	6

Diversidade Combinatória

Sequência Sinal de Recombinação (RSS) da Cadeia Leve

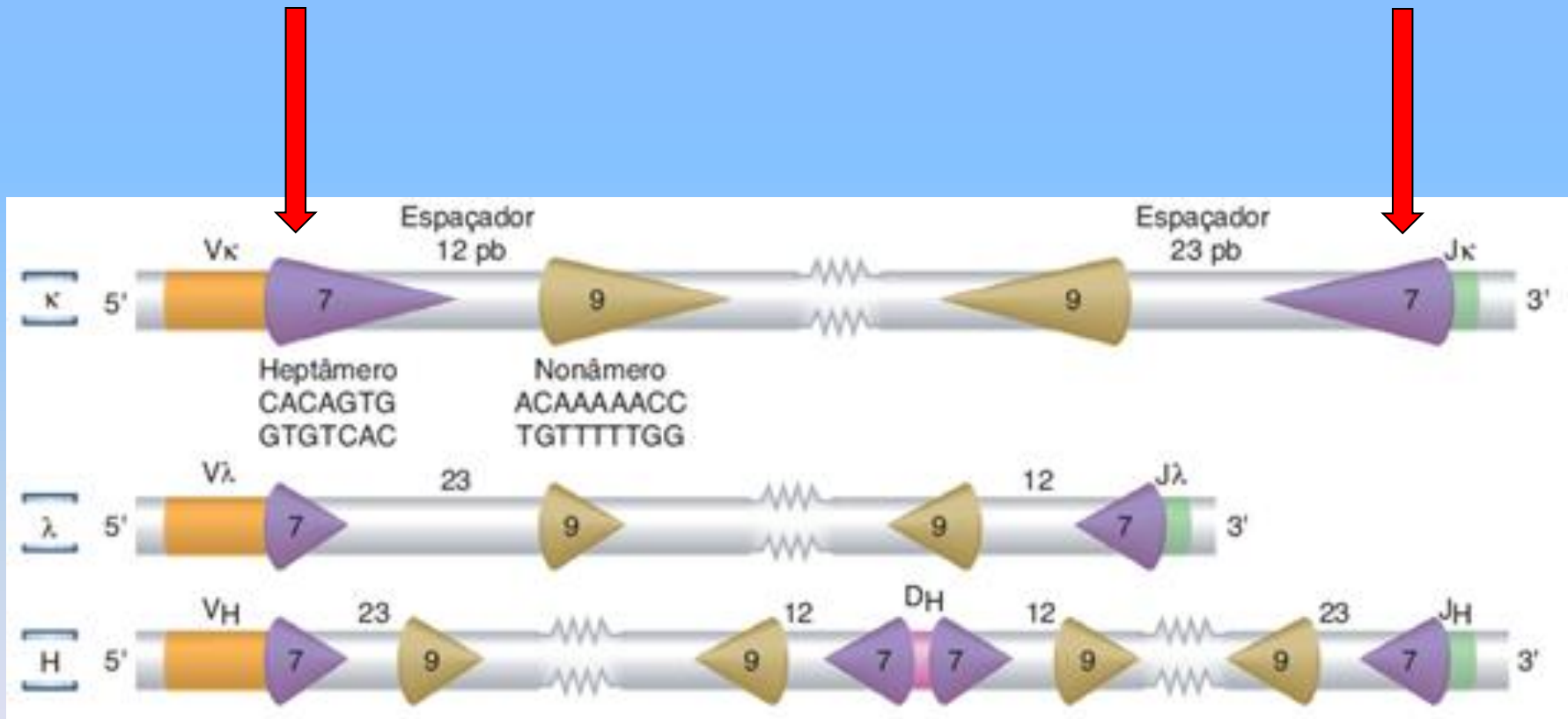


Sequência Sinal de Recombinação (RSS) da Cadeia Pesada



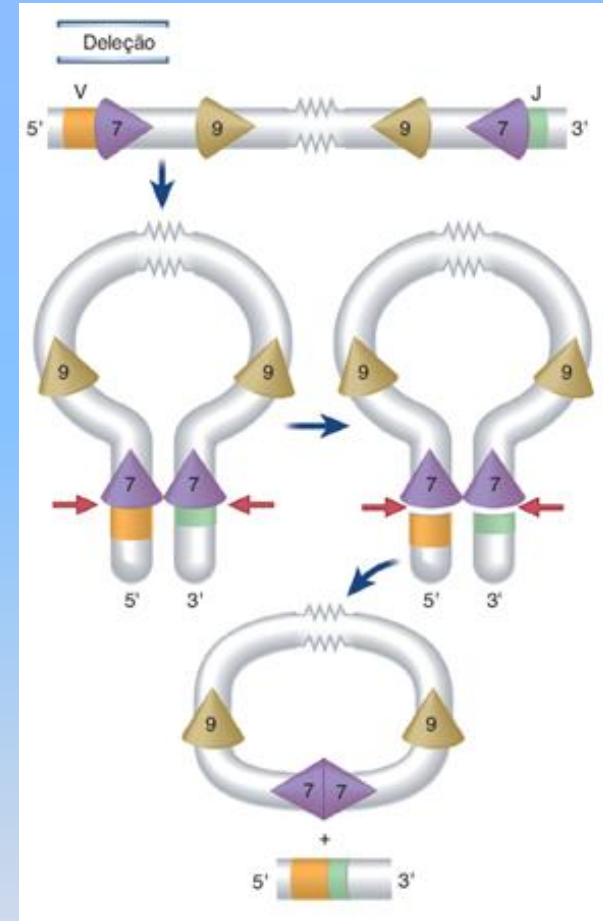
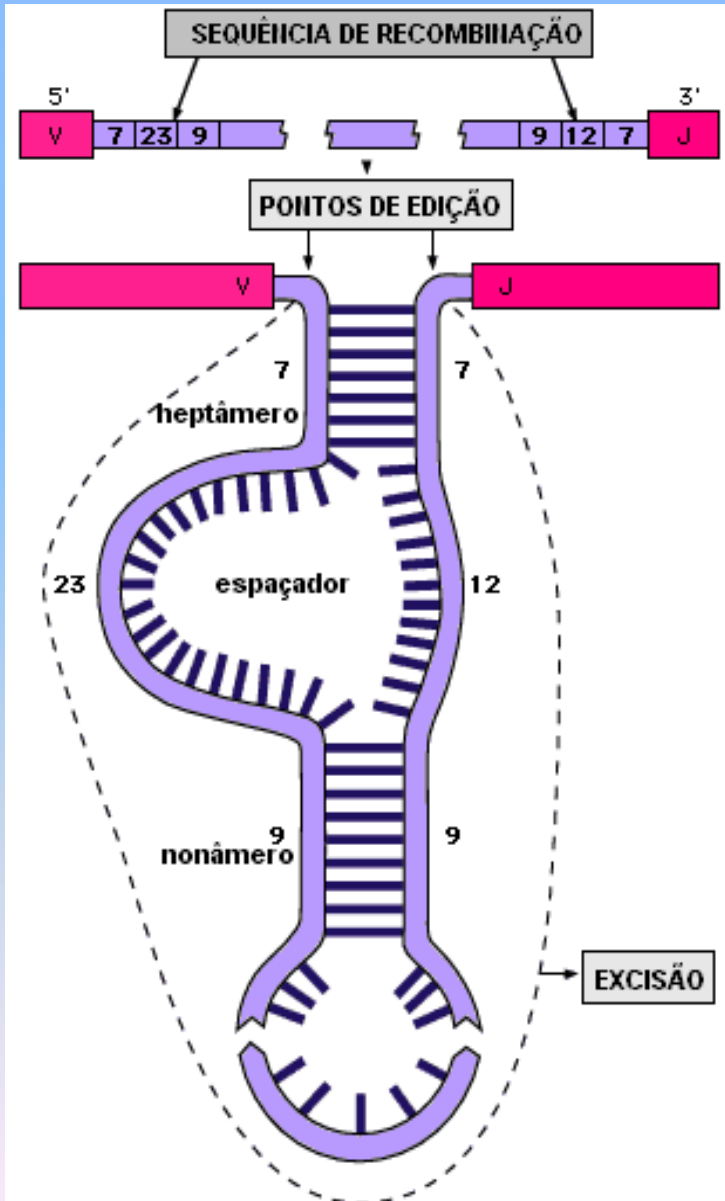
Sequências Sinais de Recombinação (RSSs)

Genes Ativadores de Recombinação (RAG-1 e RAG-2)



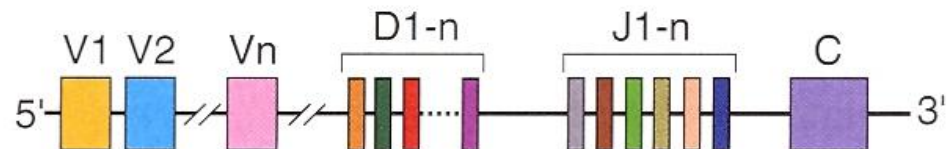
Sequências Sinais de Recombinação: regra 12/23

Recombinação V(D)J

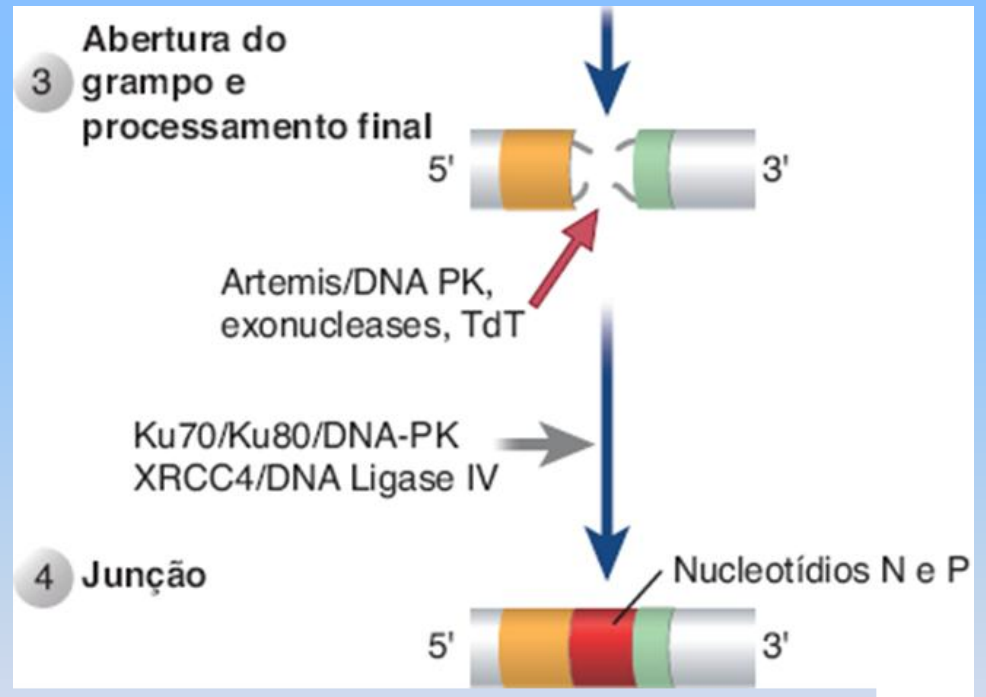
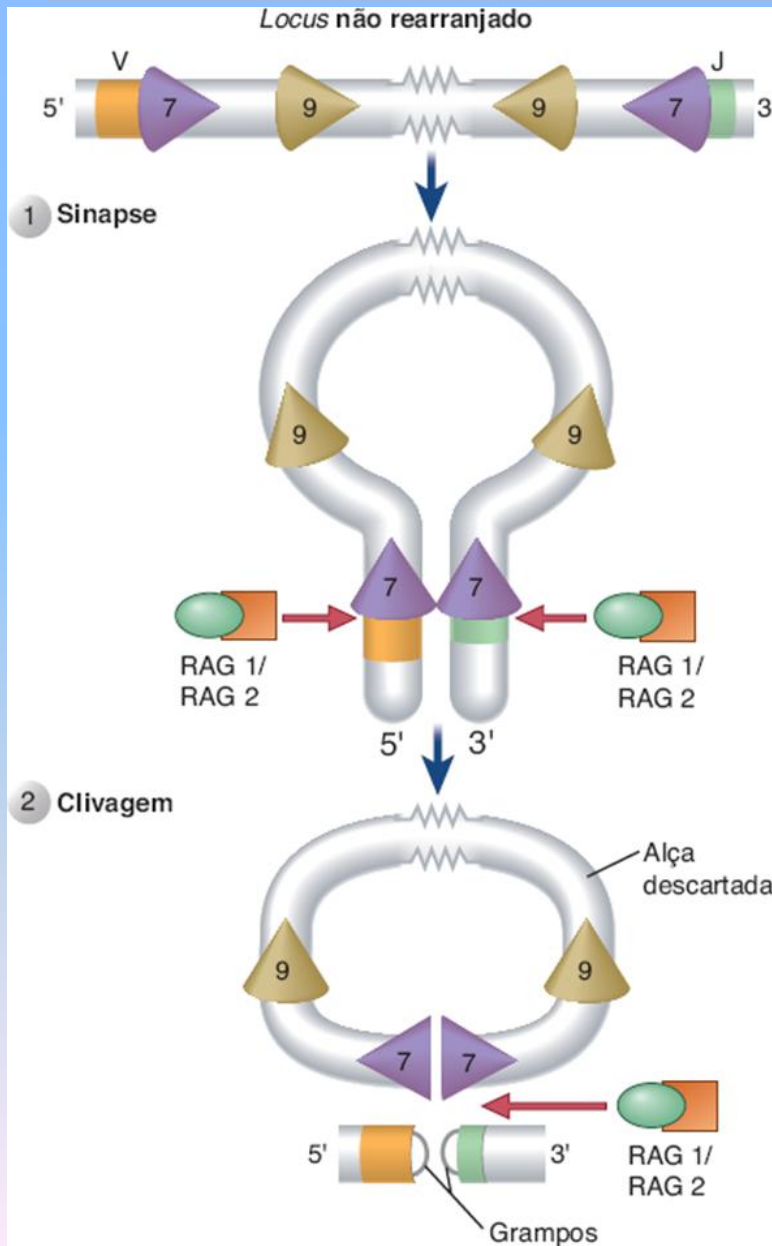


Abbas, Lichtman, Pillai, 10a. Edição, 2023.

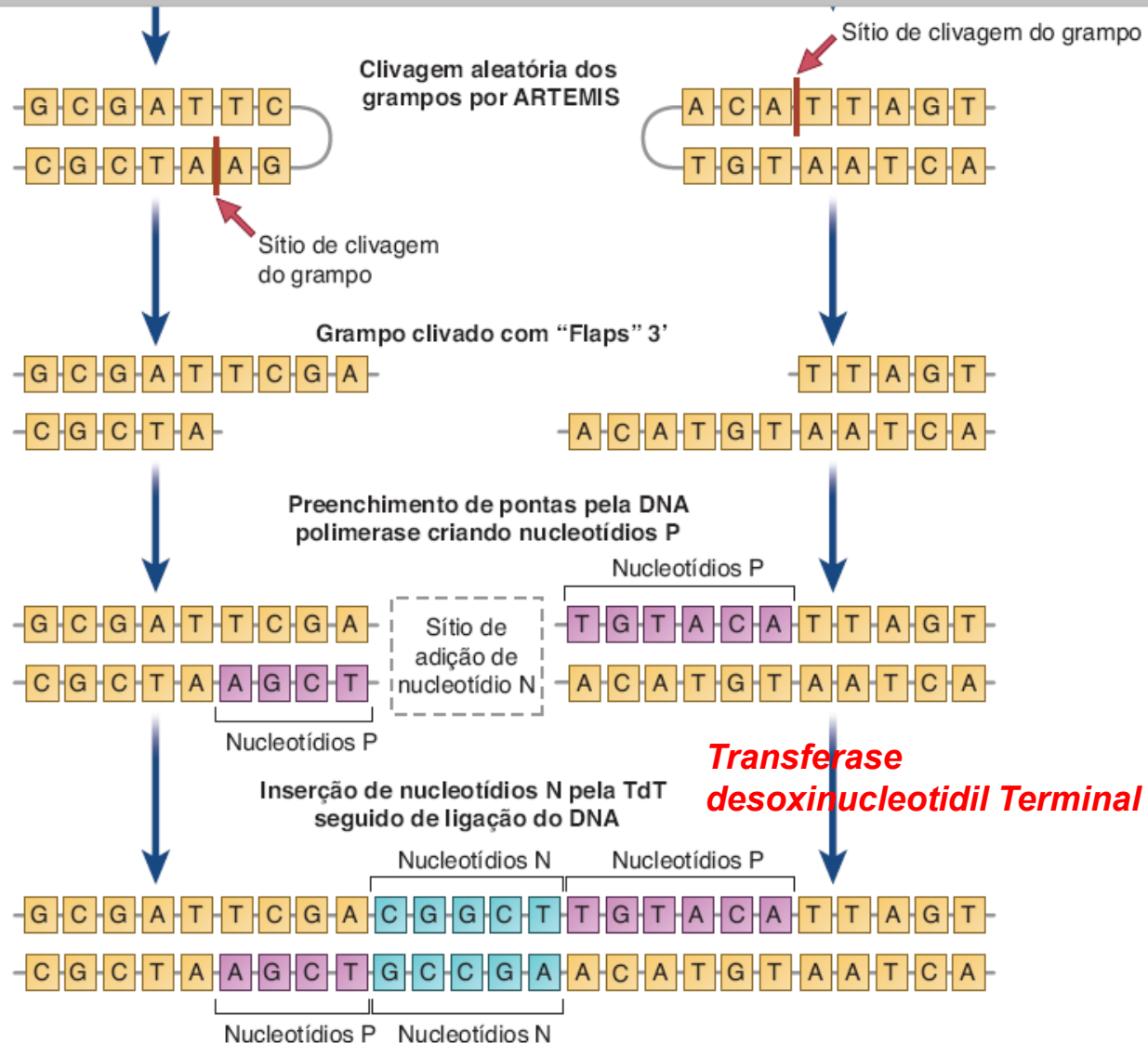
Diversidade Combinatória



Eventos da Recombinação V(D)J

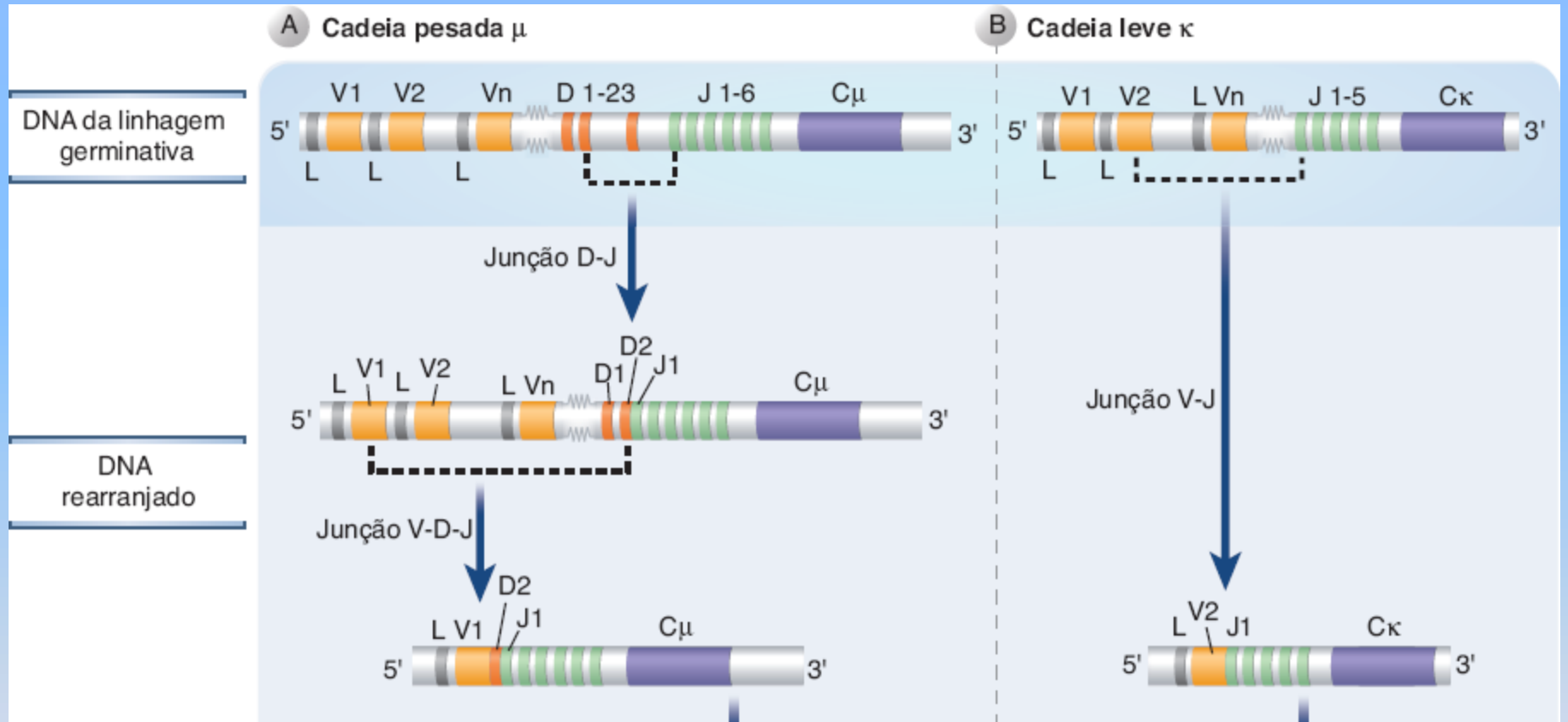


Recombinação V(D)J

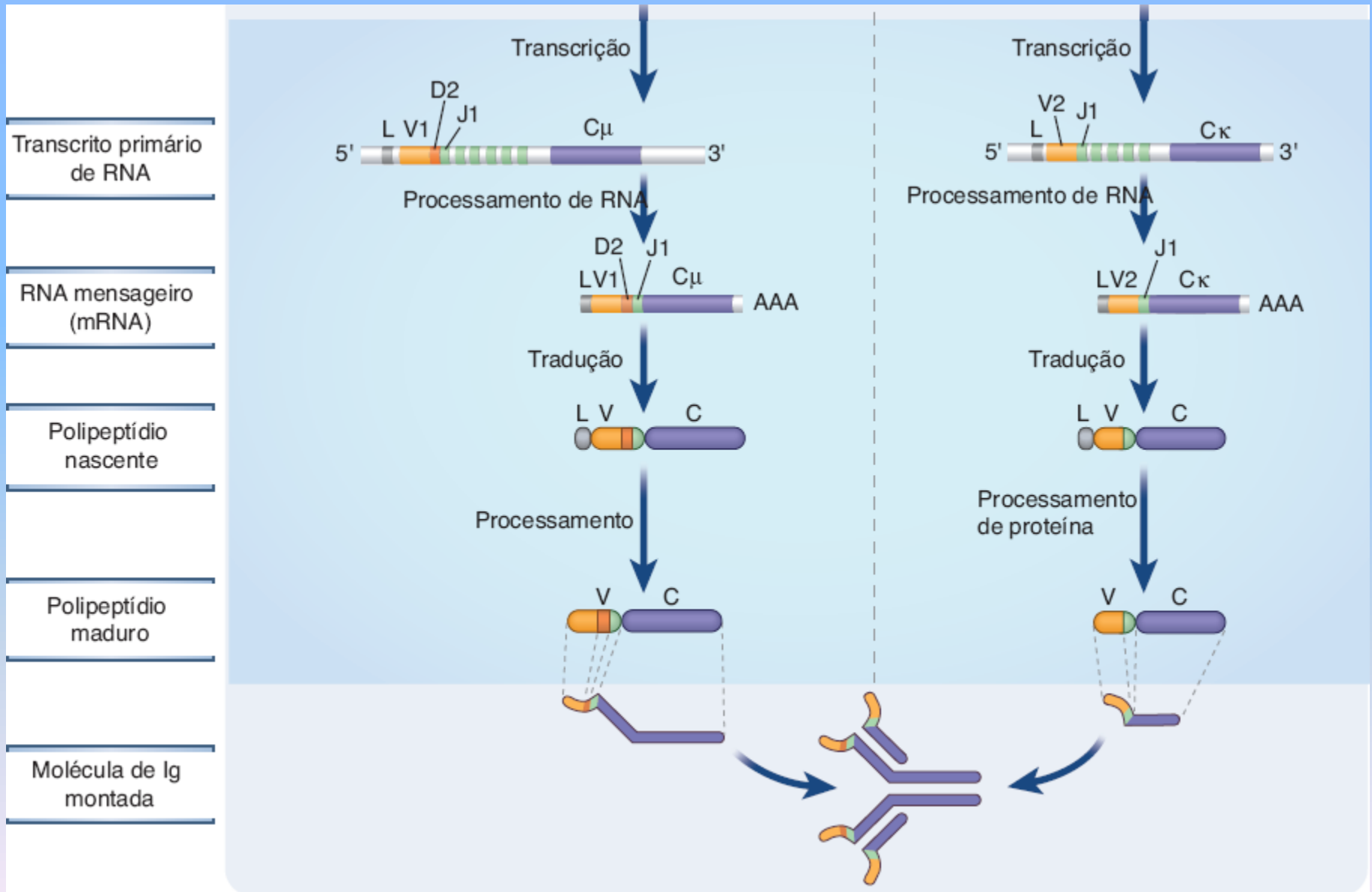


Diversidade Juncional

Recombinação e Expressão



Recombinação e Expressão



Expressão dos segmentos gênicos de Ig

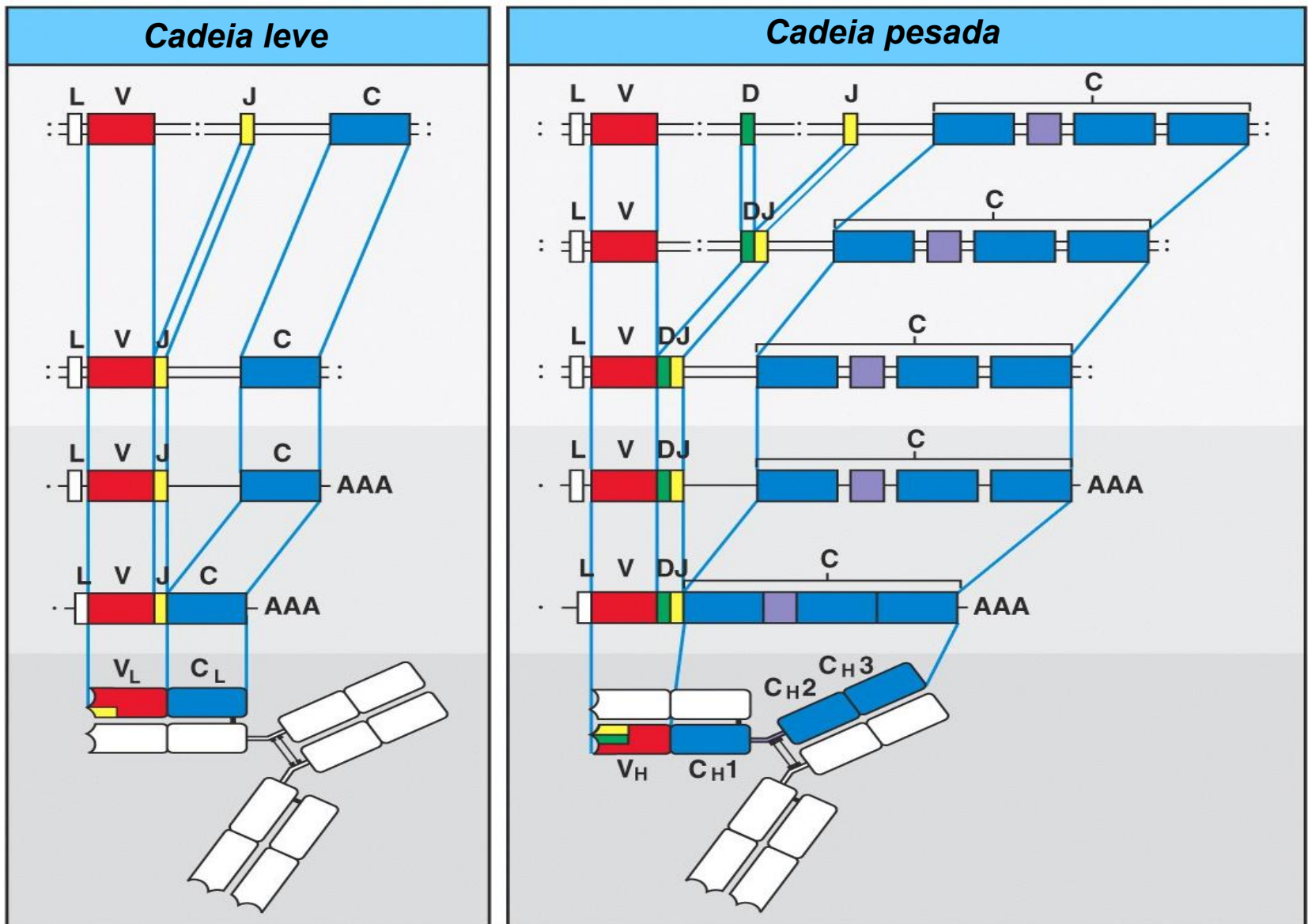
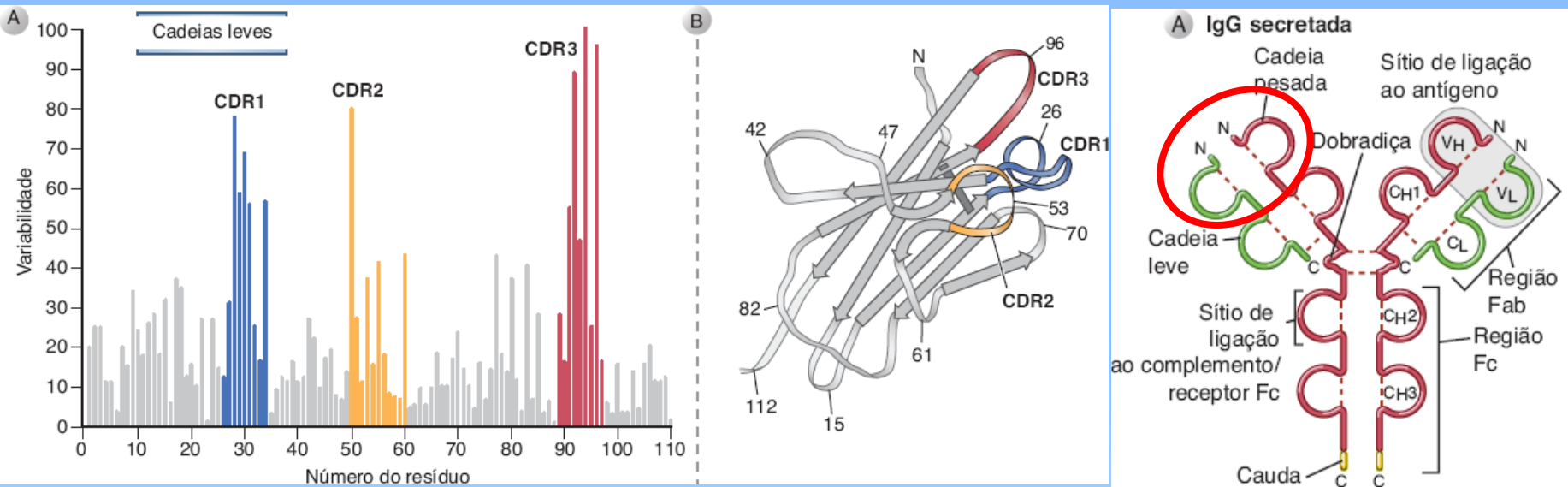
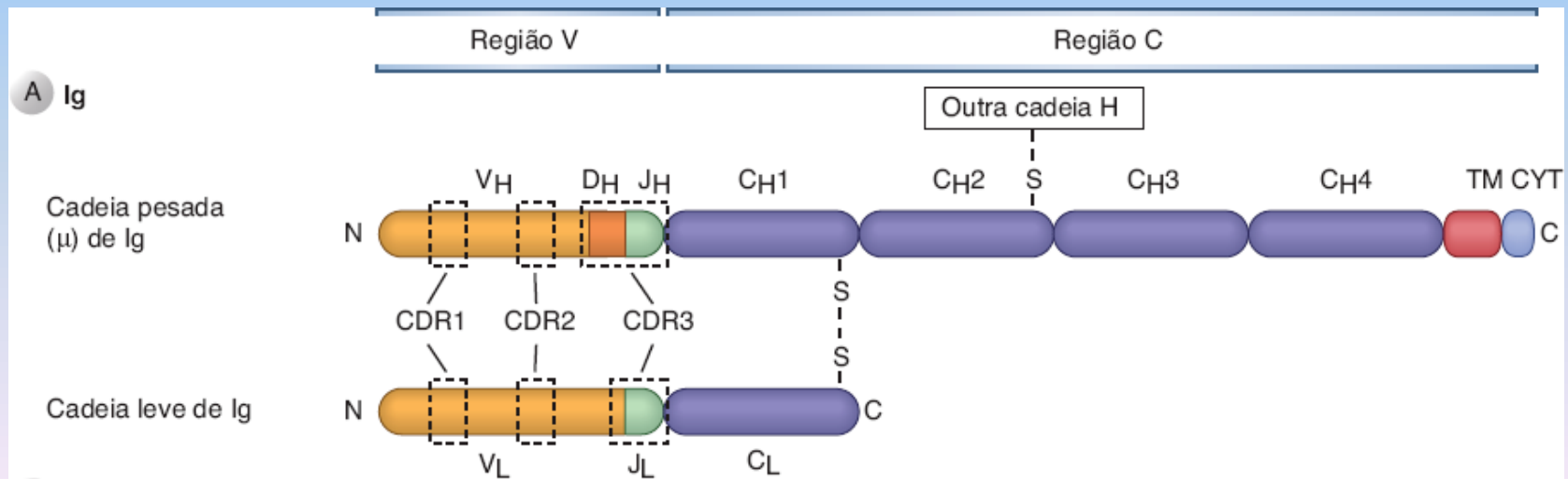


Figure 4-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

CDR3 – maior diversidade



Regiões Determinantes de Complementaridade (CDRs)



Organização genômica dos loci de cadeia α e β do TCR

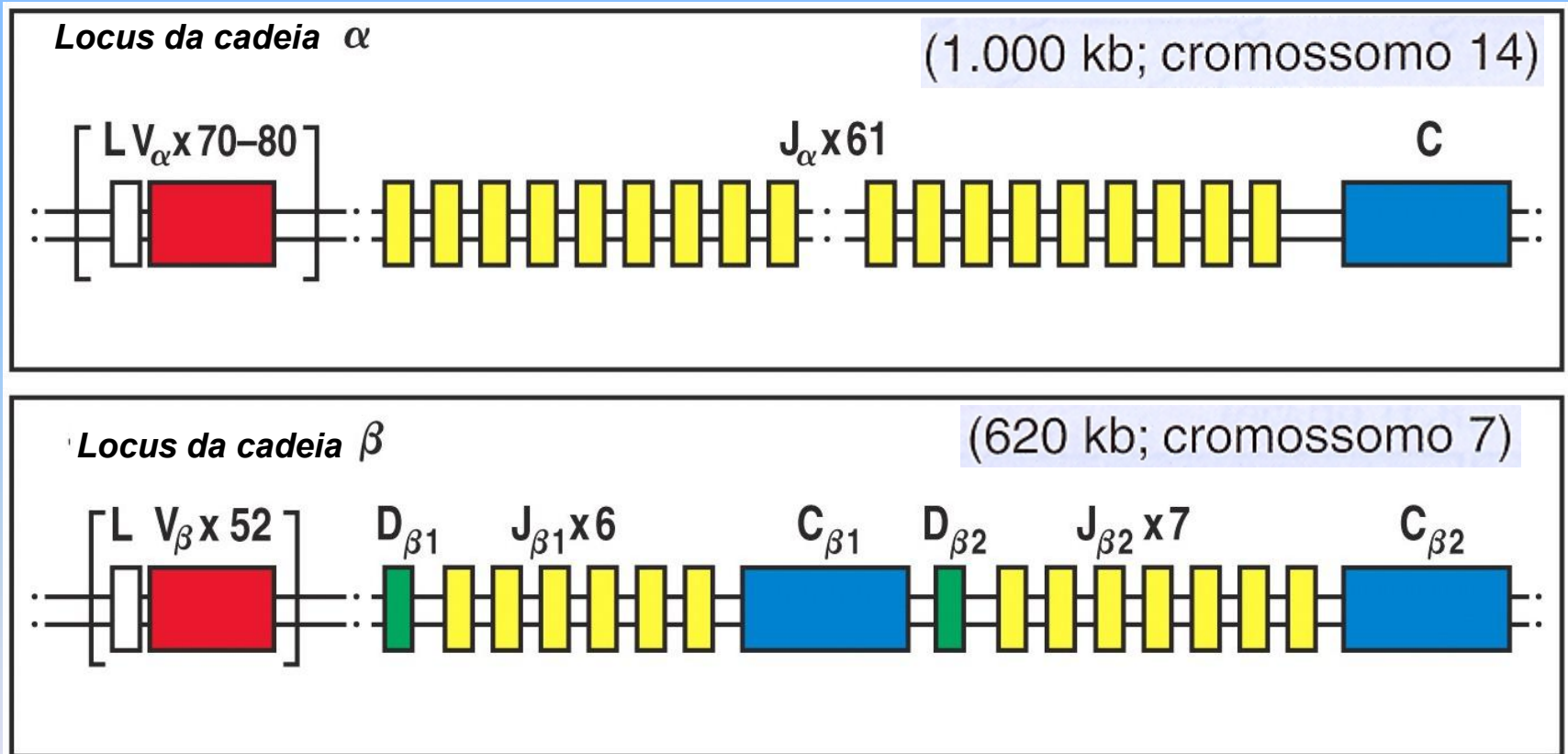


Figure 4-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Número de segmentos gênicos

Elemento	Receptores $\alpha:\beta$	
	β	α
Segmentos variáveis (V)	52	~70
Segmentos de diversidade (D)	2	0
Segmentos D lidos em três fases	frequentemente	—
Segmentos de junção (J)	13	61

Diversidade Total Potencial

Elemento	Imunoglobulina		Receptores $\alpha:\beta$	
	H	$\kappa+\lambda$	β	α
Segmentos variáveis (V)	40	70	52	~70
Segmentos de diversidade (D)	25	0	2	0
Segmentos D lidos em três fases	raramente	—	freqüentemente	—
Segmentos de junção (J)	6	5(κ) 4(λ)	13	61
Junções com nucleotídeos N e P	2	50% das junções	2	1
Número de pares de genes V	$1,9 \times 10^6$		$5,8 \times 10^6$	
Diversidade juncional	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Diversidade total	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

Isotipos/Classes de Imunoglobulinas

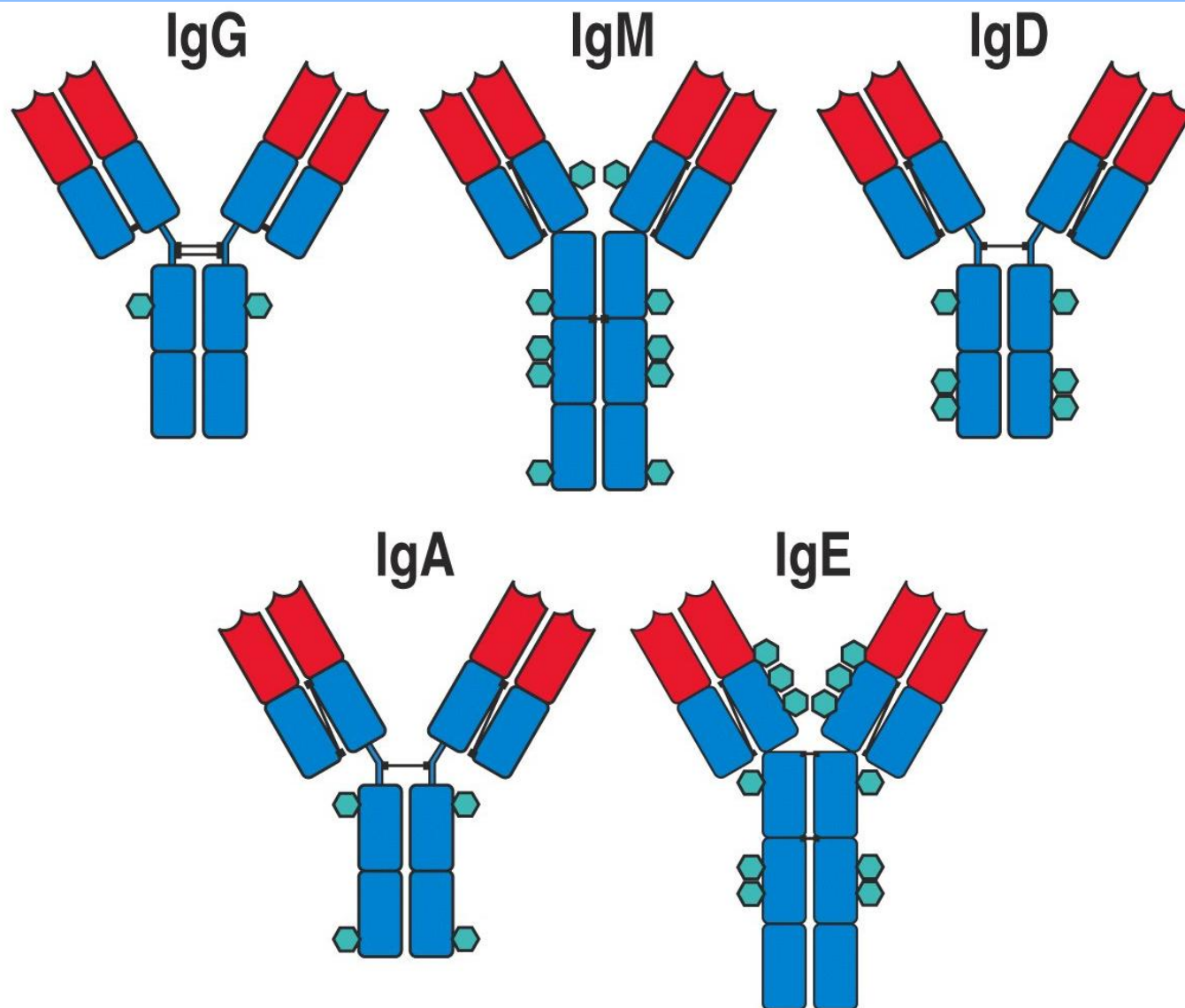
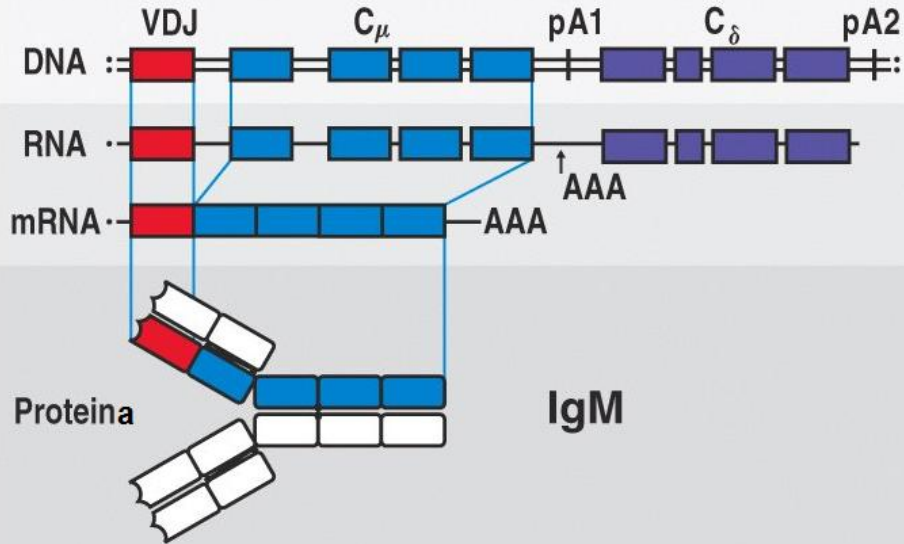


Figure 4-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Co-expressão de IgM e IgD

Expressão de IgM



Expressão de IgD

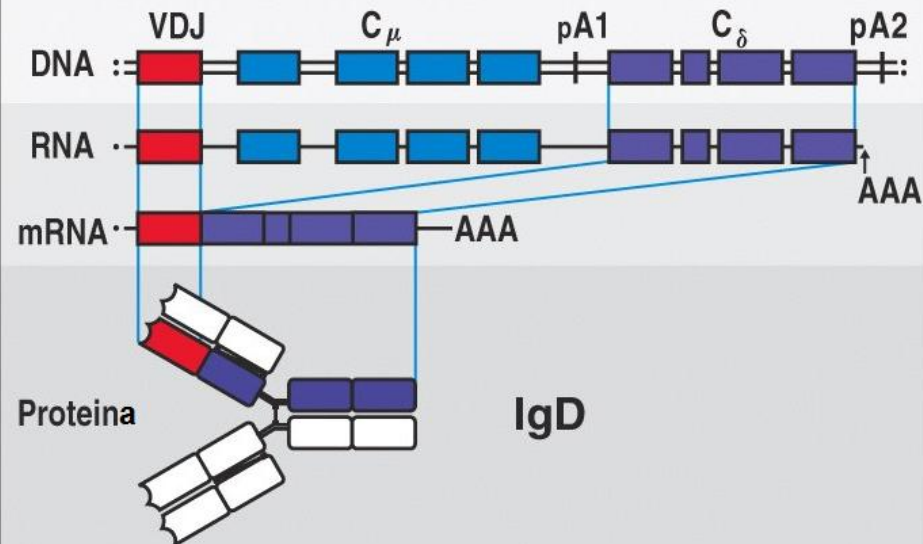


Figure 4-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Troca de isotipo (“switch” de classe)

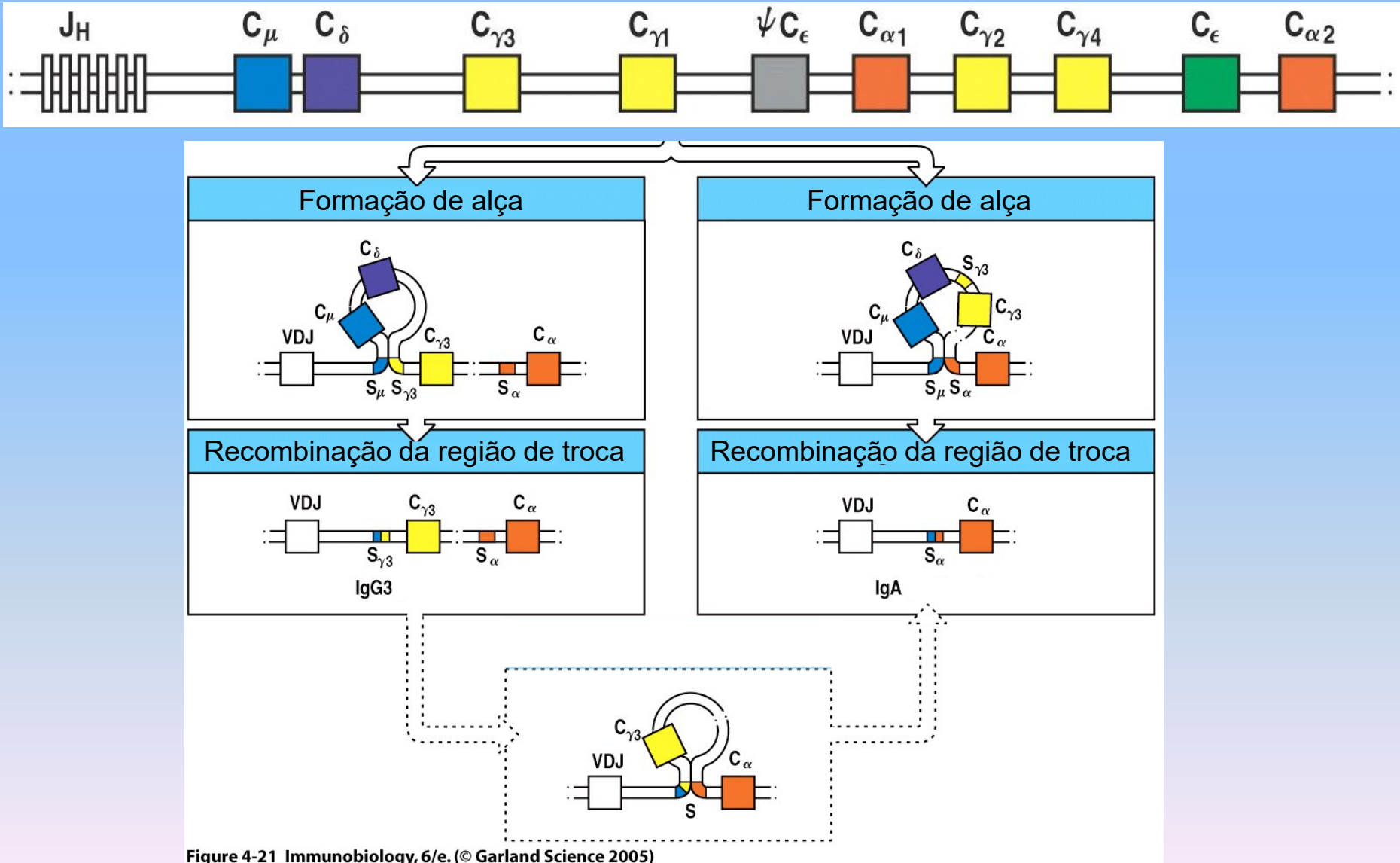


Figure 4-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Eventos Específicos

Evento	Processo	Natureza da mudança	Processos ocorrem em:	
			Células B	Células T
Ligação da região V	Recombinação somática do DNA	Irreversível	Sim	Sim
Diversidade juncional	Junção imprecisa, inserção da sequência N no DNA	Irreversível	Sim	Sim
Ativação transcricional	Recombinação somática do DNA	Irreversível, mas regulada	Sim	Sim
Recombinação de troca	Ativação do promotor pela proximidade do ativador	Irreversível	Sim	Não
Hipermutação somática	Mutação de ponto no DNA	Irreversível	Sim	Não
Expressão de IgM e IgD na superfície	Processamento diferencial do RNA	reversível, mas regulada	Sim	Não
Forma de membrana vs secretada	Processamento diferencial do RNA	reversível, mas regulada	Sim	Não

Anticorpos: isotipos

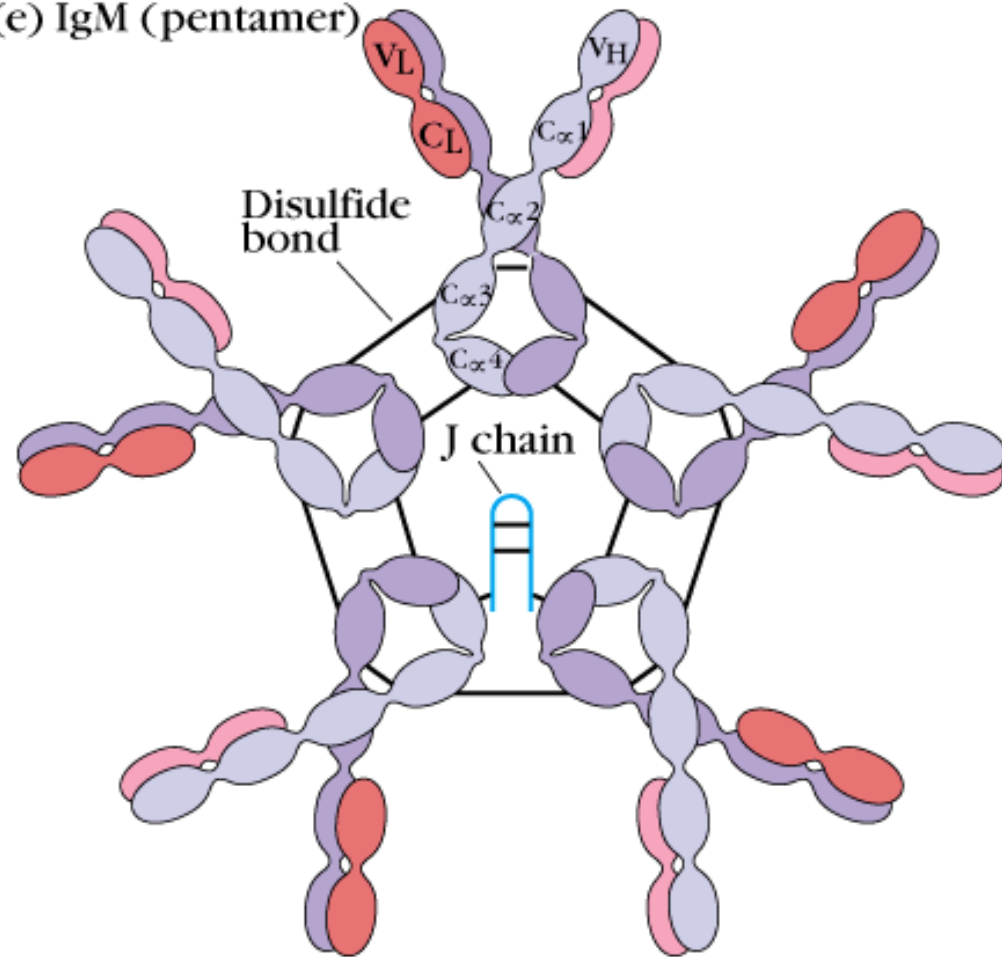
IgM

- **Pentâmero e Hexâmero (monômero na membrana)**
- **cadeia pesada μ**
- **concentração serica: 0,5-2 mg/mL**
- **receptor de células B virgens (naïve)**
- **1º isotipo secretado**

Funções:

- **neutralização**
- **agregação**
- **ativação do complemento**

(e) IgM (pentamer)



Anticorpos: isotipos

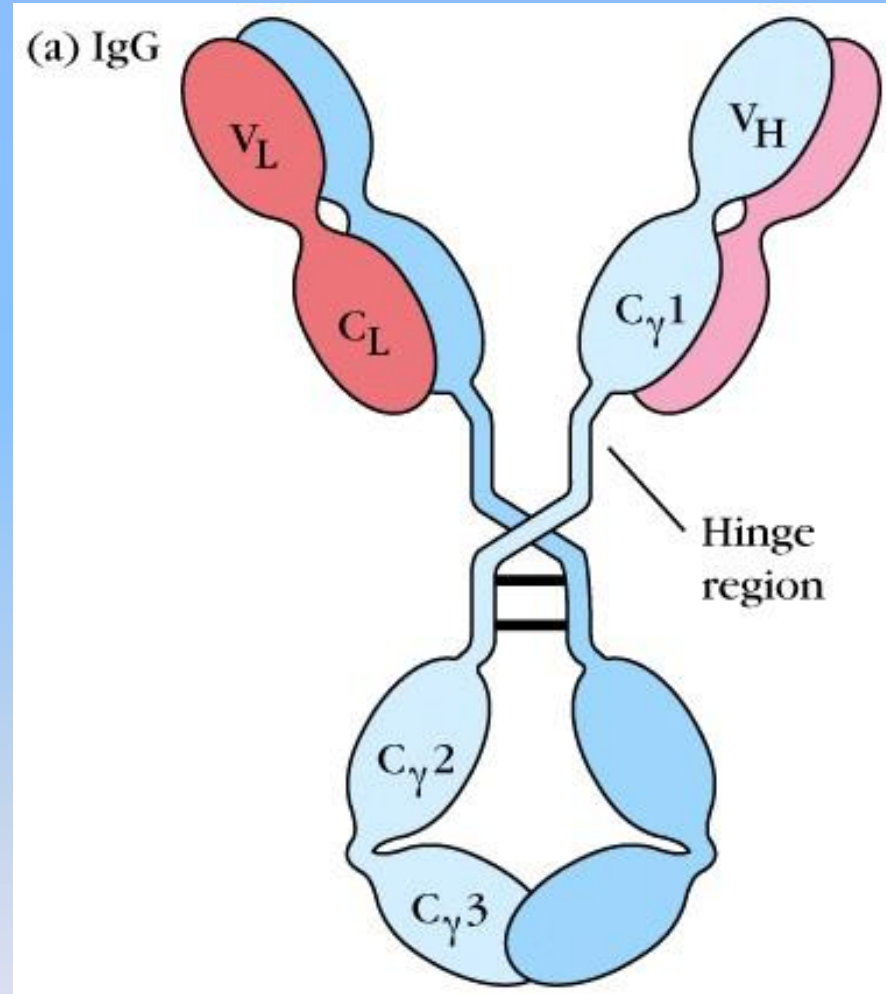
IgD

- ***monômero não secretado***
- ***cadeia pesada δ***
- ***concentração sérica: 0-0.4 mg/mL***
- ***receptor de células B virgens (naïve)***

Anticorpos: isotipos

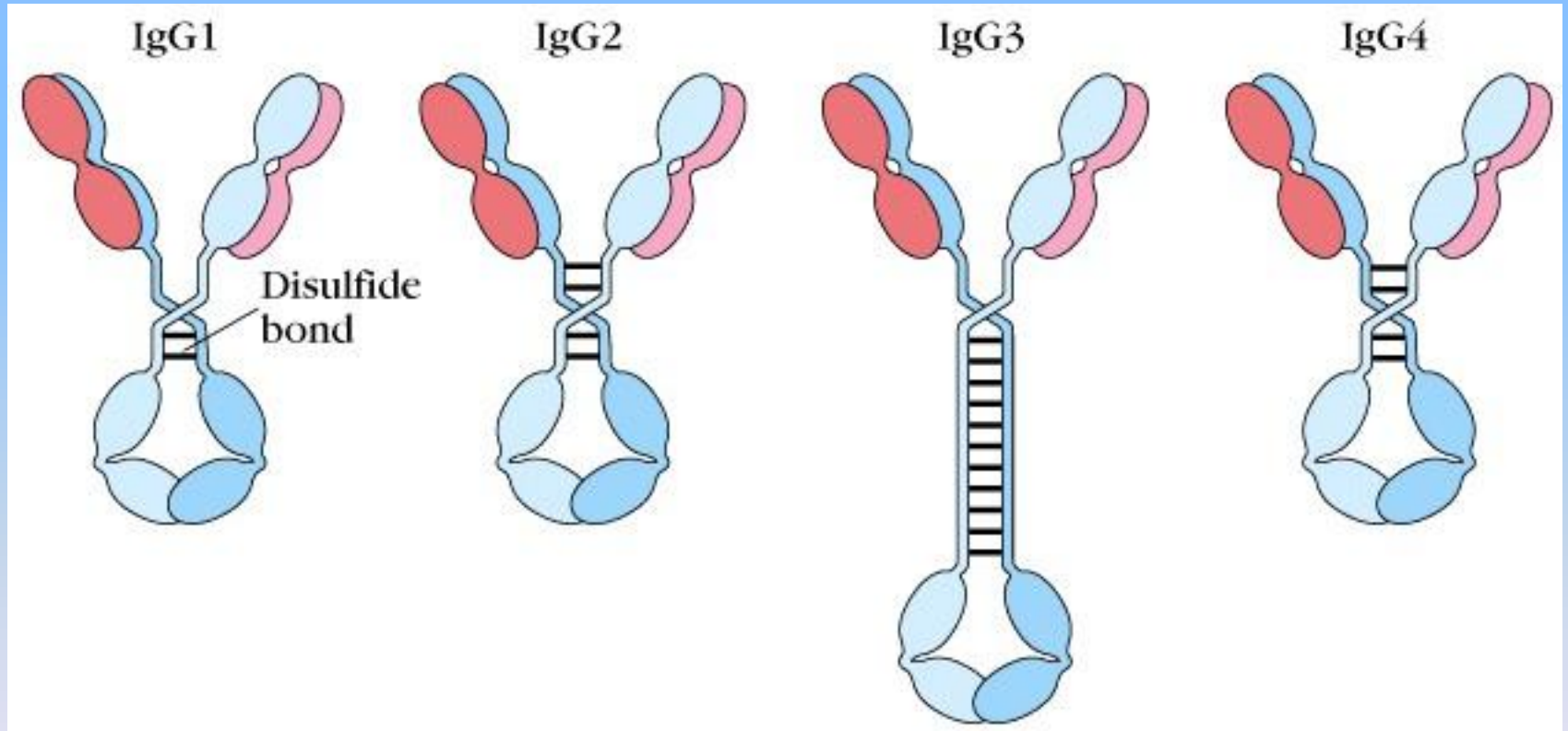
IgG

- ***Monômero***
- ***IgG1, IgG2, IgG3, IgG4***
- ***cadeia pesada γ (1 a 4)***
- ***IFN- γ e IL-4***
- ***concentração sérica: 8-16 mg/mL***
- ***secretado em respostas secundárias***
- ***Funções:***
 - opsonização***
 - ativação do complemento***
 - citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC)***
 - imunidade neonatal***
 - inibição por feedback das células B***



Anticorpos: isotipos

Subclasses de IgG

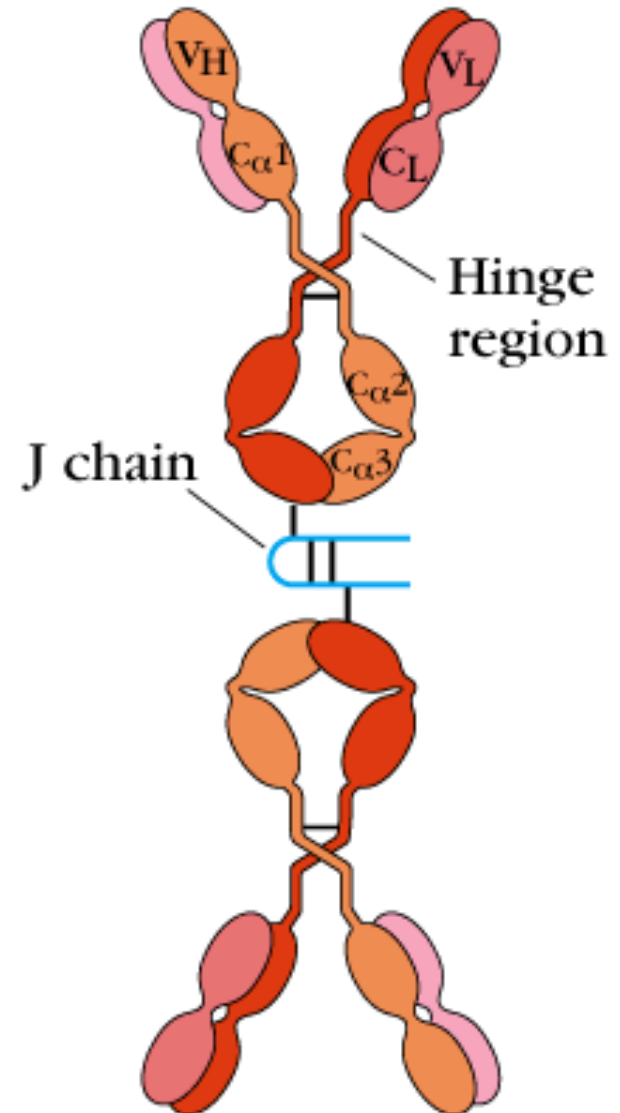


Anticorpos: isotipos

IgA

- ***monômero, dímero, trímero***
- ***IgA1, IgA2***
- ***cadeia pesada α (1 ou 2)***
- ***TGF- β , BAFF e outras***
- ***concentração sérica: 1-4 mg/mL***
- ***fluídos biológicos (imunidade mucosa)***

(d) IgA (dimer)



Secreção de IgA

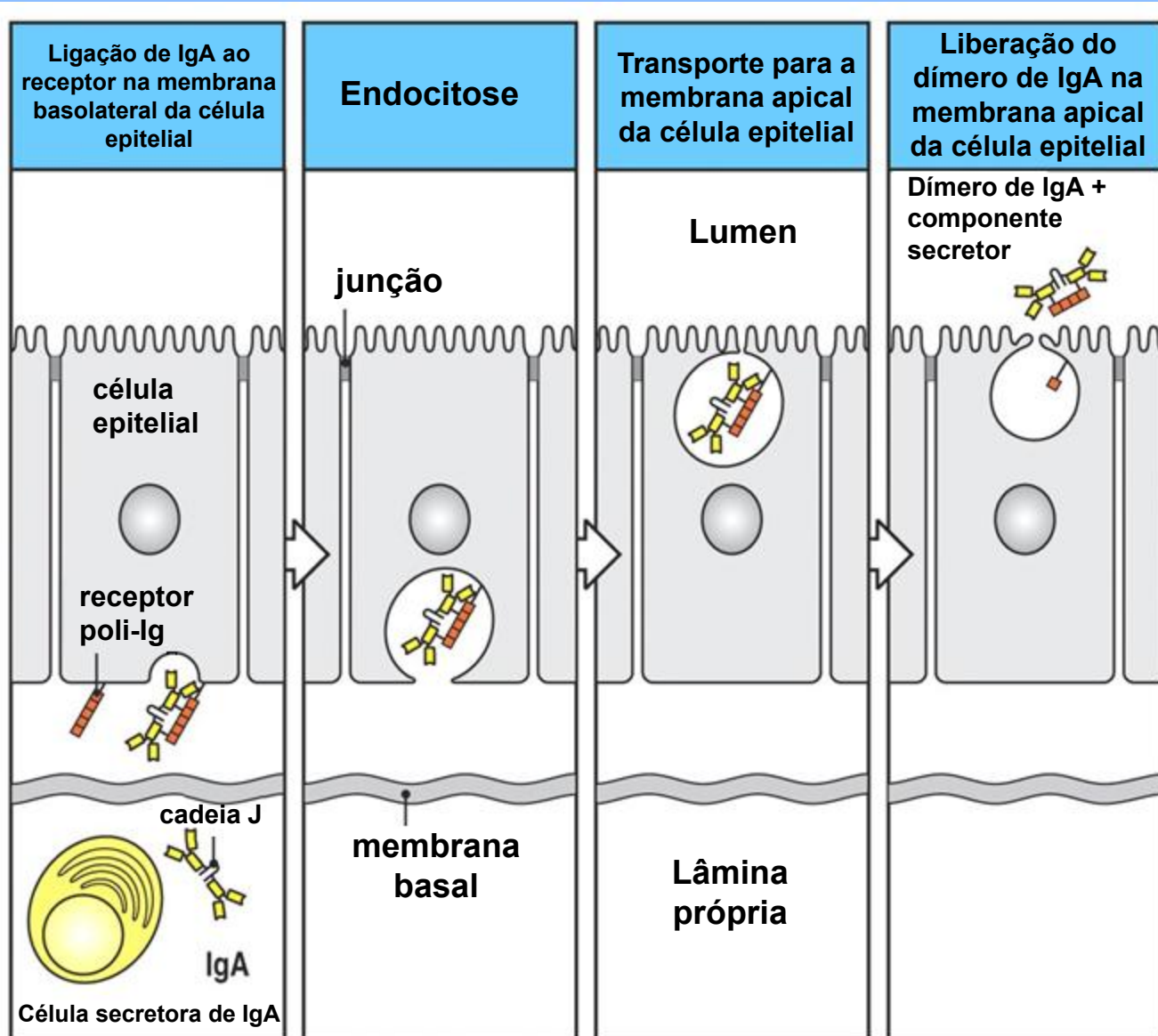
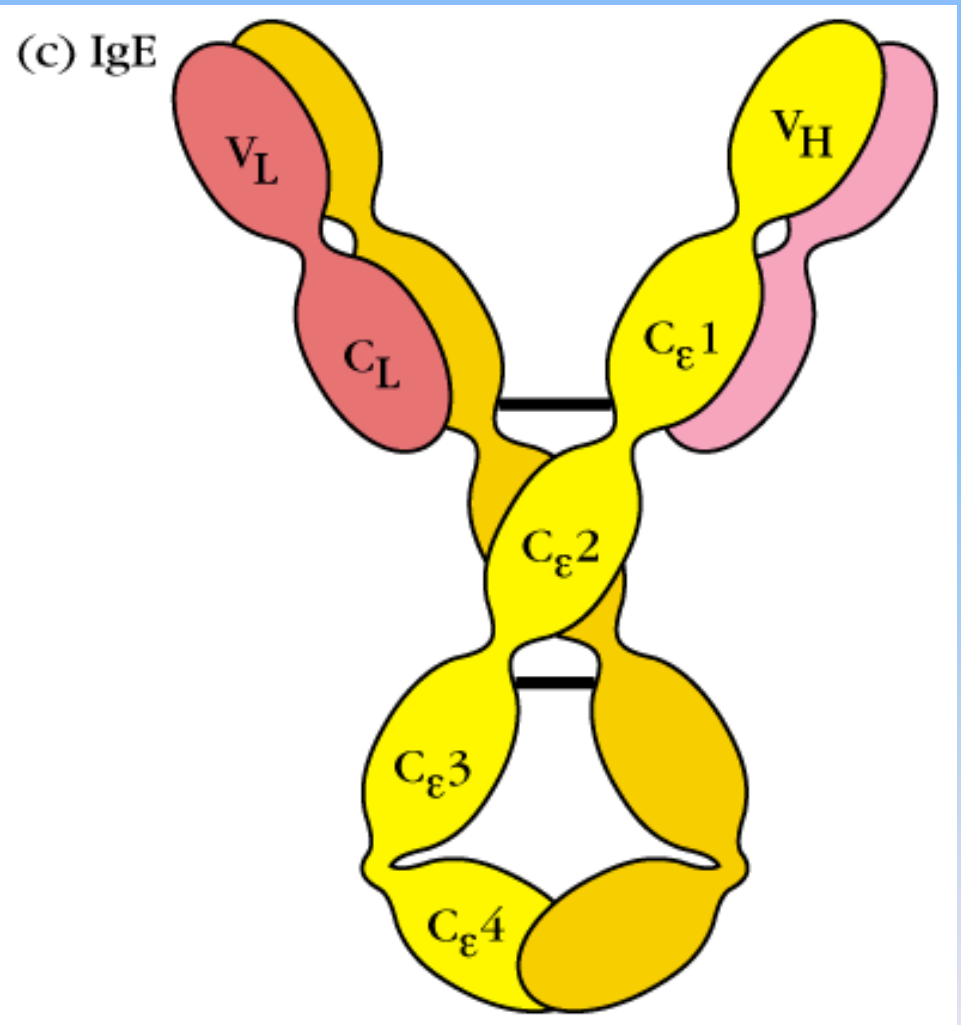


Figure 9-20 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Anticorpos: isotipos

IgE

- ***monômero***
- ***cadeia pesada ϵ***
- ***IL-4***
- ***concentração sérica: 10-400 ng/mL***
- ***imunidade contra parasitas (?),
hipersensibilidade imediata***



Hipermutações somáticas

