

AULA #3

IMUNOGLOBULINAS E SISTEMA COMPLEMENTO

IMUNOGLOBULINAS

- PROTEÍNAS SINTETIZADAS POR LINFÓCITOS B
- COMPOSTAS POR DUAS CADEIAS PESADAS E DUAS CADEIAS LEVES
- COMPOSTAS POR REGIÕES VARIÁVEIS – RECONHECIMENTO DE ANTÍGENO, E REGIÕES CONSTANTES – INTERAÇÃO COM OUTRAS PROTEÍNAS

- ATIVIDADES:

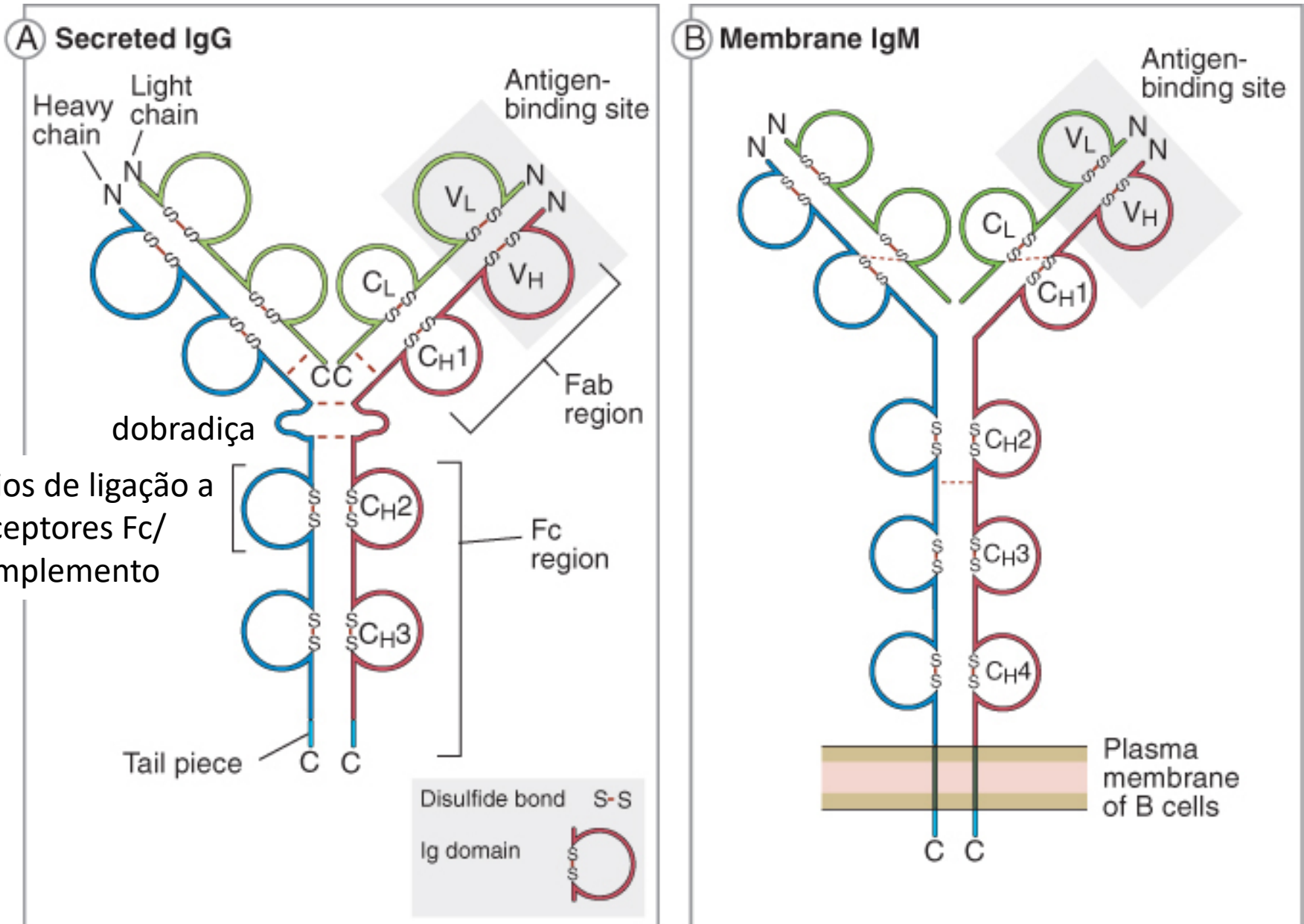
NEUTRALIZAÇÃO

OPSONIZAÇÃO – ATIVAÇÃO DE SISTEMA COMPLEMENTO, AUMENTO DA ATIVIDADE FAGOCÍTICA, CITOTOXICIDADE MEDIADA POR ANTICORPOS, RECRUTAMENTO E ATIVAÇÃO DE CÉLULAS DO SISTEMA IMUNE.

- TIPOS:

IgM, IgG, IgA, IgE

ESTRUTURA BCR – RECEPTOR CÉLULAS B E ANTICORPOS



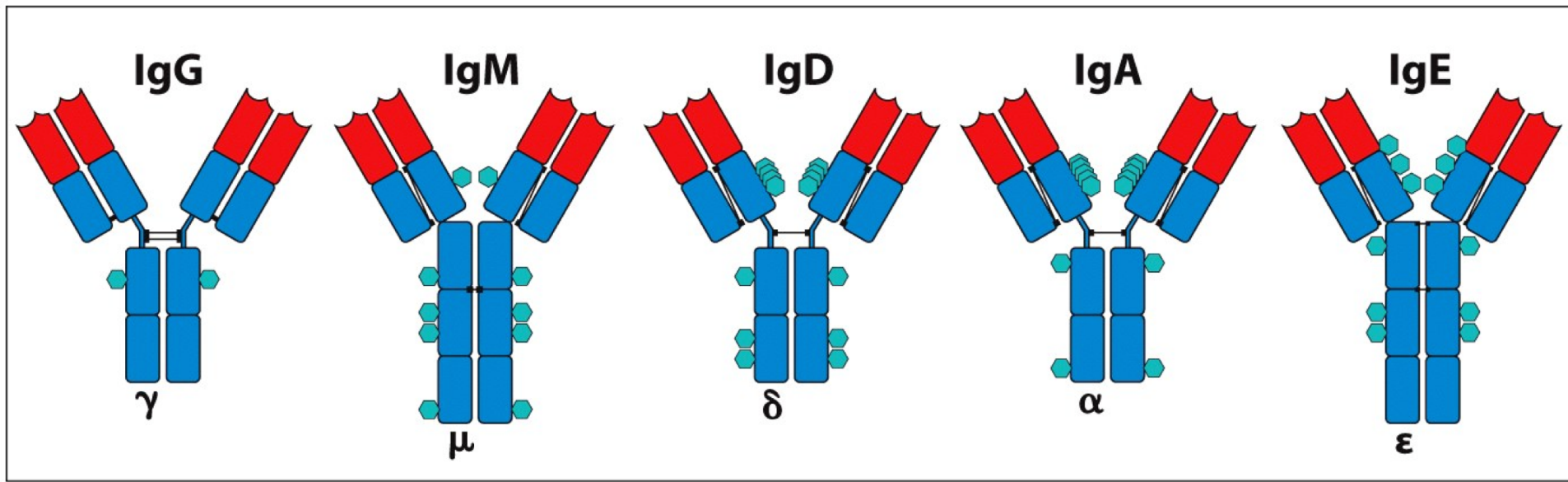


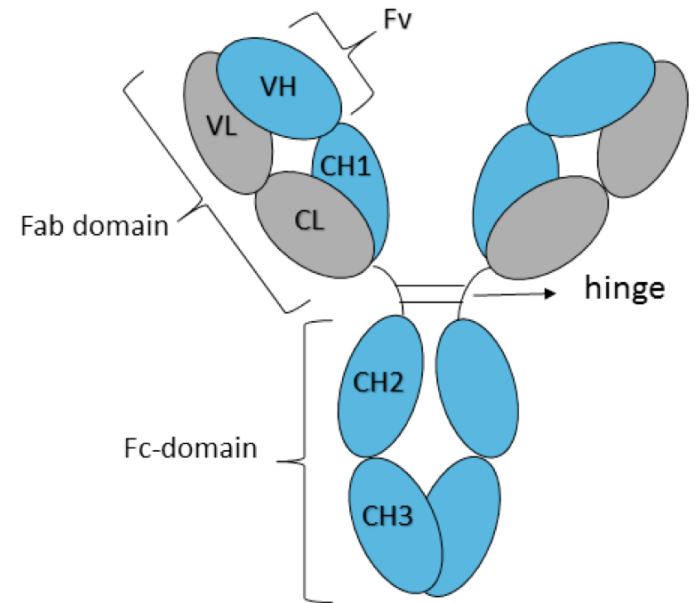
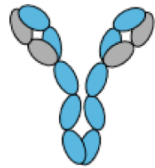
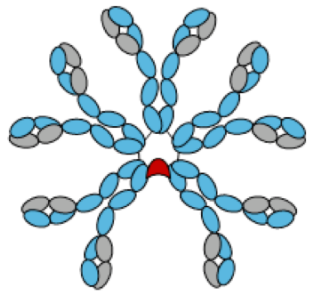
Figure 4.5 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

IgM

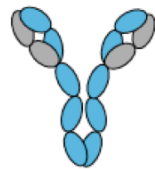
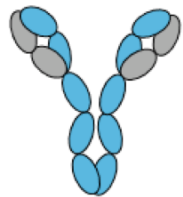
Monomer

Fc-domain

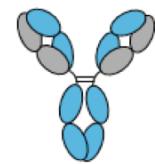
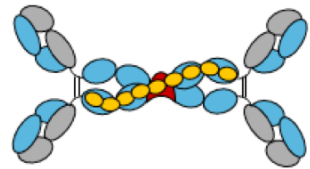
IgG







IgE



IgA



 Heavy chain domain
 Light chain domain

 J chain
 Secretory component

OPSONIZAÇÃO

(a dobradiça é importante!)

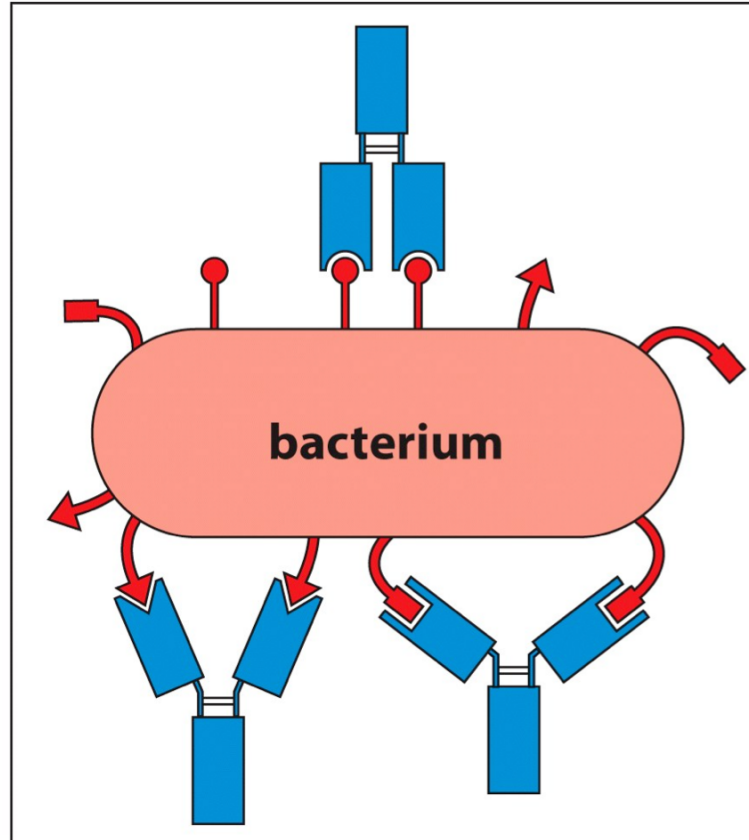


Figure 4.4 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

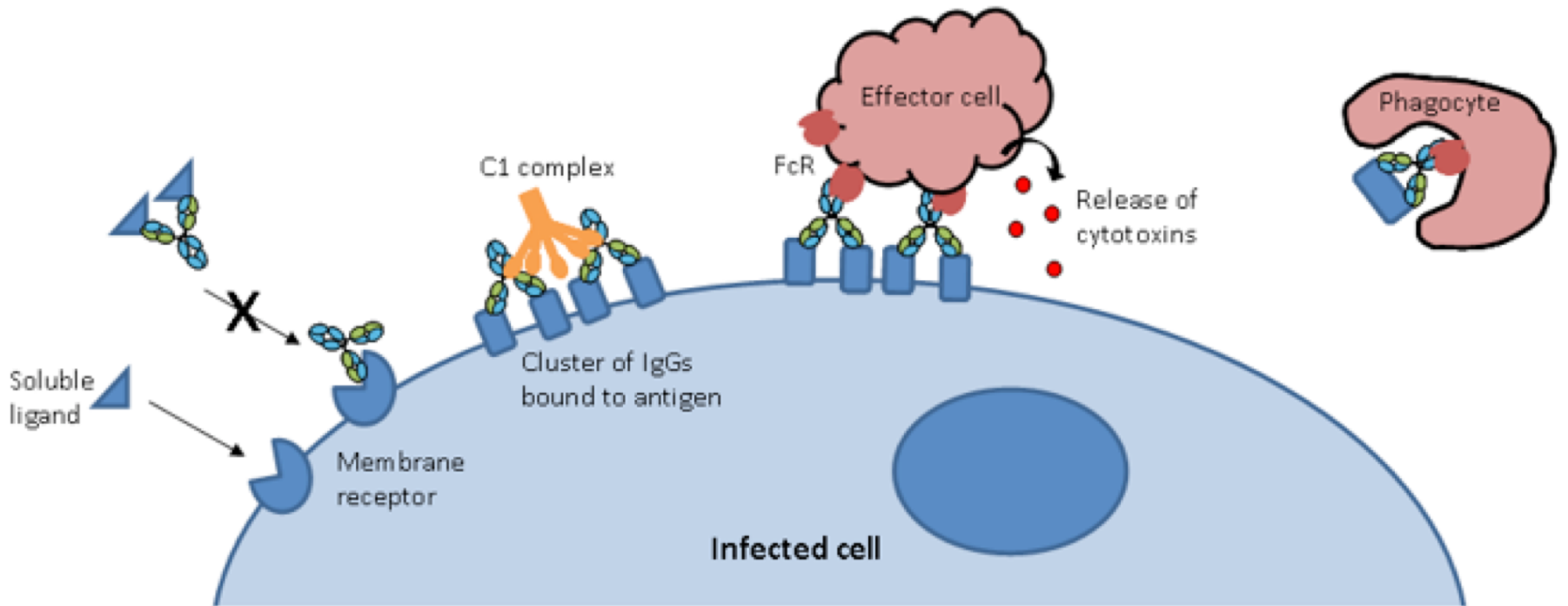
FUNÇÕES

NEUTRALIZAÇÃO

ATIVAÇÃO DE SC

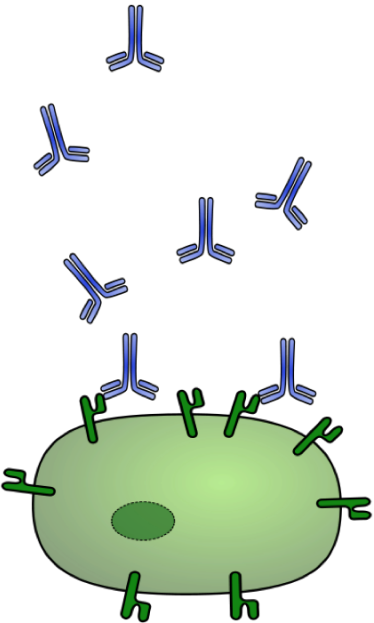
CITOTOXICIDADE
DEPENDENTE DE AB

OPSONIZAÇÃO
E FAGOCITOSE

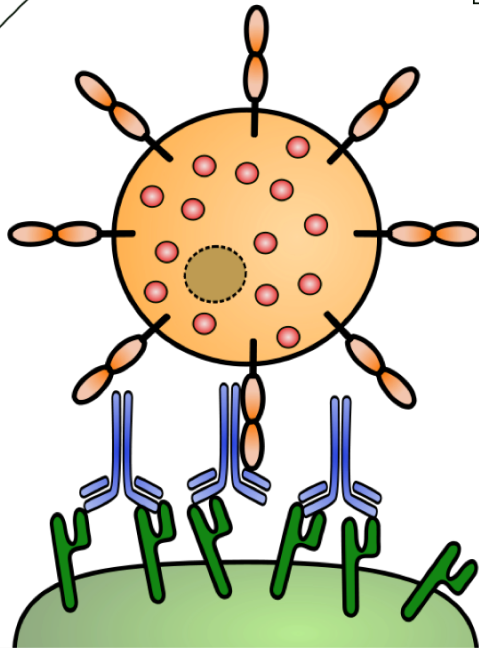


CITOTOXICIDADE DEPENDENTE DE AB E CÉLULAS NK

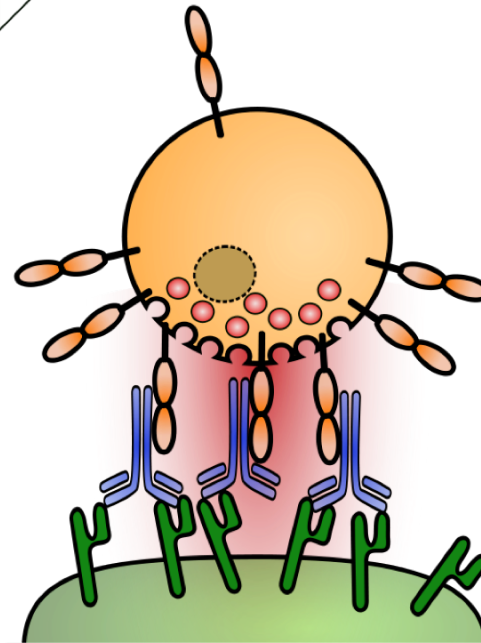
Antibodies
bind antigens
on the surface
of target cells



NK cell CD16
Fc receptors
recognise cell-
bound antibodies



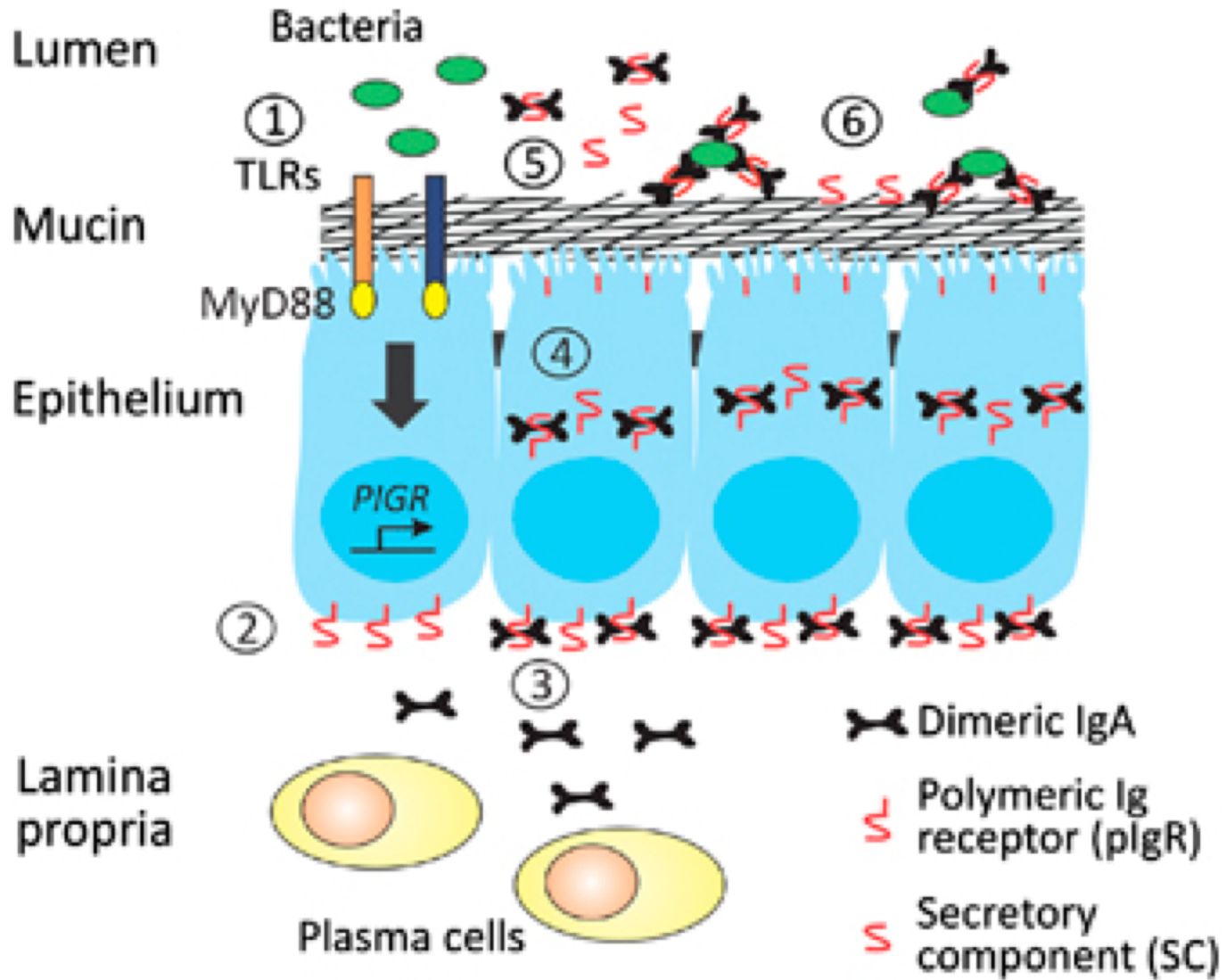
Cross-linking of
CD16 triggers
degranulation into
a lytic synapse



Tumour cells
die by
apoptosis



IgA E TRANSCITOSE



Funções e propriedades dos anticorpos resumo

FUNÇÃO	IgM	IgG1	IgA	IgE
neutralização	+	+++	+++	-
opsonização	-	+++	+	-
Ativação de NK	-	++	-	-
Ativação de mastócitos	-	+	-	+++
Ativação de SC	+++	++	+	-

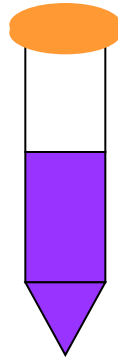
PROPRIEDADES	IgM	IgG1	IgA	IgE
Transporte pelo epitélio	+	-	+++ (dimer)	-
Transporte pela placenta	-	+++	-	-
Difusão extracelular	+/-	+++	++ (monomer)	+
mg/ml no soro	1.5	9	2.5	5×10^{-5}

Figure 4.32 The Immune System, 3ed. (© Garland Science :)

SISTEMA COMPLEMENTO



vibrião colérico



**extrato
de
vibrião**

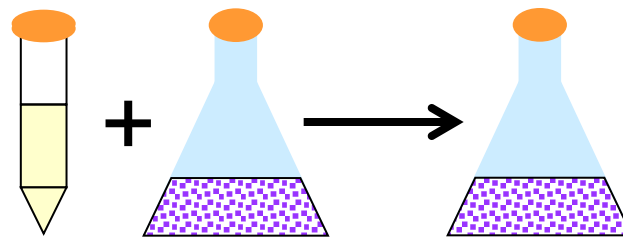


**coelho imunizado contra
vibrião colérico**

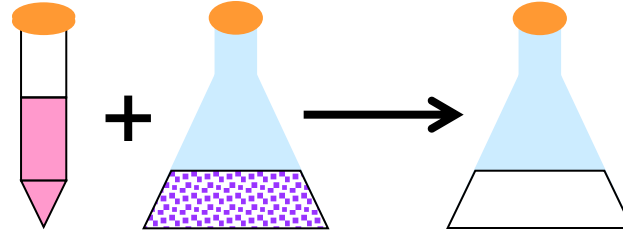


Jules Bordet
1895

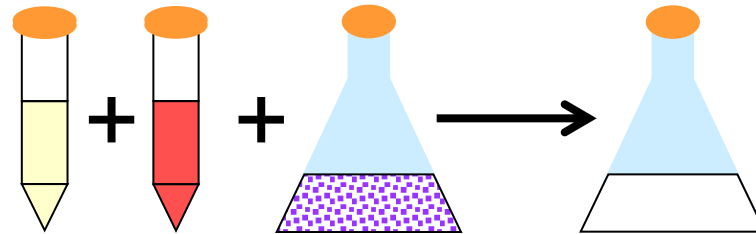
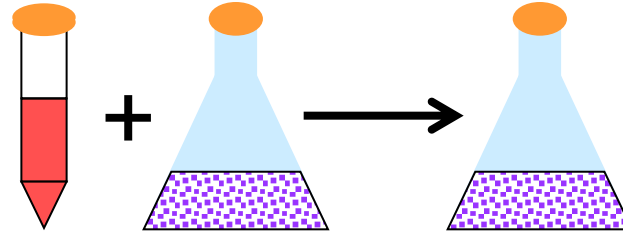
soro
não
imune
(naïve)



soro
imune



soro
imune
aquecido



cultura de
vibriões coléricos

Composto por proteínas solúveis no plasma e proteínas ligadas a membrana de alguns tipos celulares.

Sintetizadas por **macrófagos**, **hepatócitos**, **granulócitos**, tecido adiposo, monócitos, células T...

A ativação ocorre por cascata, onde proteólise ou modificação estrutural (exposição de sítio catalítico ou afinidade por substrato) são parte do processo de ativação.

Existem 3 vias de ativação – alternativa e lectina – tipicamente sistema inato
- clássica – mecanismo efetor da resposta adaptativa, a ativação depende de ligação a anticorpo

Principais funções: formação do complexo de ataque à membrana – MAC
opsonização de patógenos
produção de fatores quimiotáticos
solubilização de imunocomplexos circulantes
produção de fatores que induzem degranulação de mastócitos (anafilotoxinas)
estímulo para síntese de imunoglobulinas

VIA CLÁSSICA

VIA DAS LECTINAS

VIA ALTERNATIVA

eliminação de
imunocomplexos
(C4b)
e de células apoptóticas
(C1q)

opsonina
(C4d)

C3

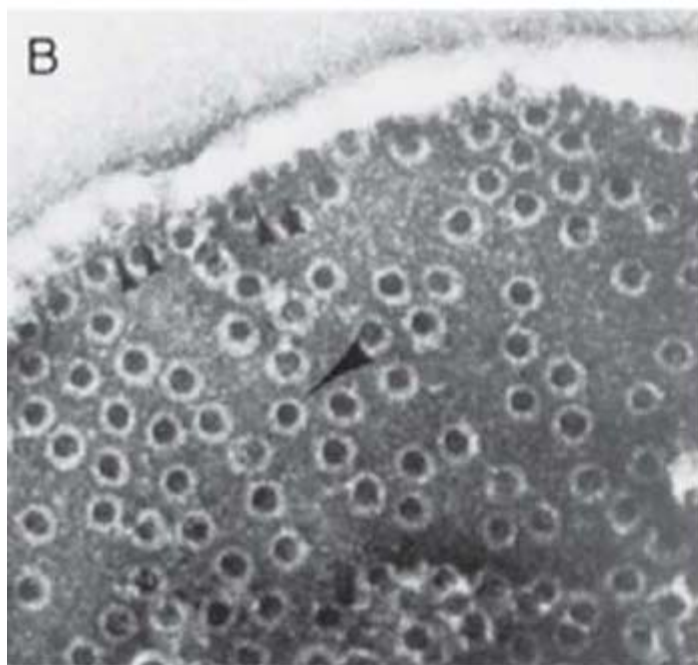
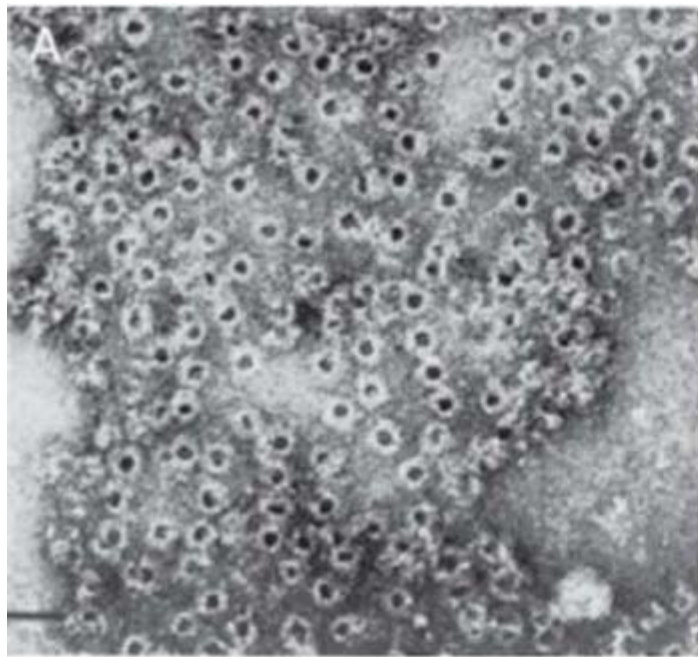
C5

MAC

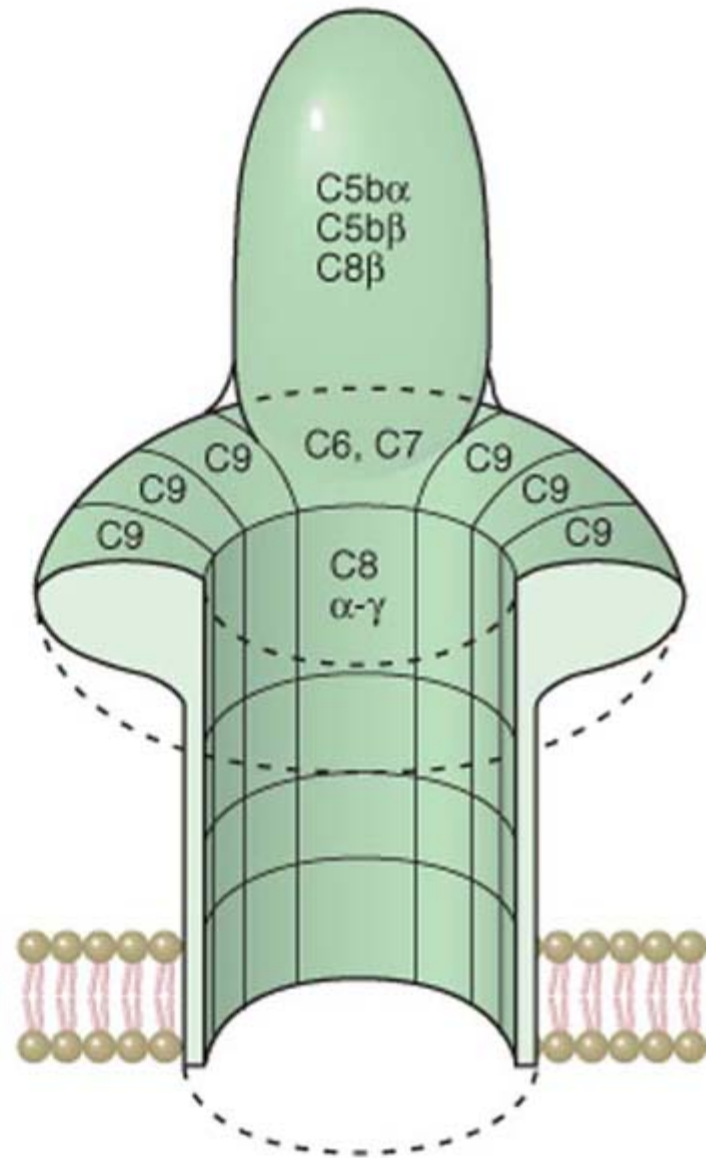
LISE

- anafilotoxina (C3a)
- opsoninas (C3b, iC3b, C3d)
- ativação de linfócitos (C2d, CR2)
- eliminação de imunocomplexos

- anafilotoxina (C5a)
- fator quimiotático (C5a)
- fator quimiotático (C5b67)

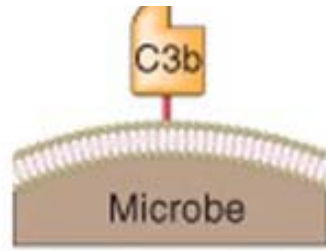


C



FUNÇÕES

OPSONIZAÇÃO E FAGOCITOSE



Ligação de C3b ao patógeno (opsonização)

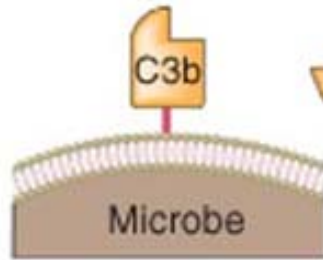


Reconhecimento de C3b ligado pelo receptor de C3b no fagócito

fagocitose do patógeno



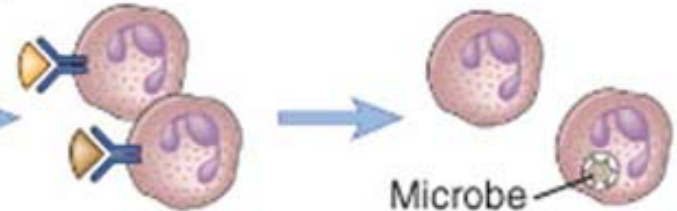
Stimulation of inflammatory reactions



Ligação de C3b ao patógeno, liberação de C3a e C5a



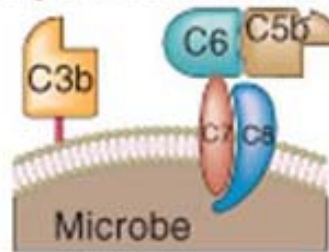
Recrutamento de ativação de leucócitos por C3a e C5a



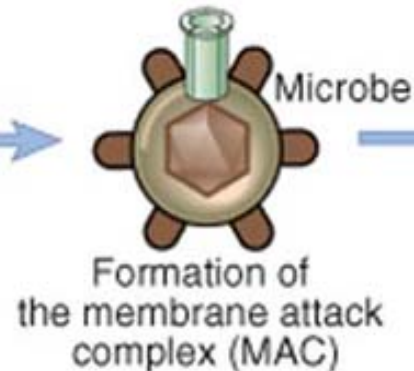
Destruição do patógeno



Complement-mediated cytotoxicity



Ligação de C3b ao patógeno, ativação do complexo de ataque à membrana



Formation of the membrane attack complex (MAC)



Lise osmótica do patógeno

RECEPTORES CELULARES PARA MEDIADORES DO SISTEMA COMPLEMENTO

- CR1 – eritrócitos, macrófagos, monócitos, DCs, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos liga-se a C3b, C4b e um pouco a iC3b imunocomplexos que tenham ativado o sistema complemento, carregam fragmentos de C3 e C4, ligam-se via CR1 à membrana de eritrócitos, e no fígado, são eliminados (fagocitados) pelas células de Kupffer.
- CR2 – expresso em linfócitos B principalmente. Fazem parte da sinalização de ativação.
- CR3 – liga-se preferencialmente a iC3b, media fagocitose. Expresso em monócitos, macrófagos, neutrófilos, DCs, células NK.
- CR4 – macrófagos, neutrófilos, monócitos, células NK, também liga iC3b, além de mediar fagocitose, media adesão de células no endotélio e na ECM.

DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNAS DO SISTEMA COMPLEMENTO

Via Clássica

C1q, C1r, C1s	ativação defeituosa	Lupus eritematoso, infecções piogênicas
C4	ativação defeituosa	Lupus eritematoso, glomerulonefrite
C2	ativação defeituosa	Lupus eritematoso, inf. piogênicas, glomer.
C3	ativação defeituosa	infecções piogênicas e glomerulonefrite

Via das lectinas

MBL (manose binding lectin)	ativação normal	defeito de opsonização
--------------------------------	-----------------	------------------------

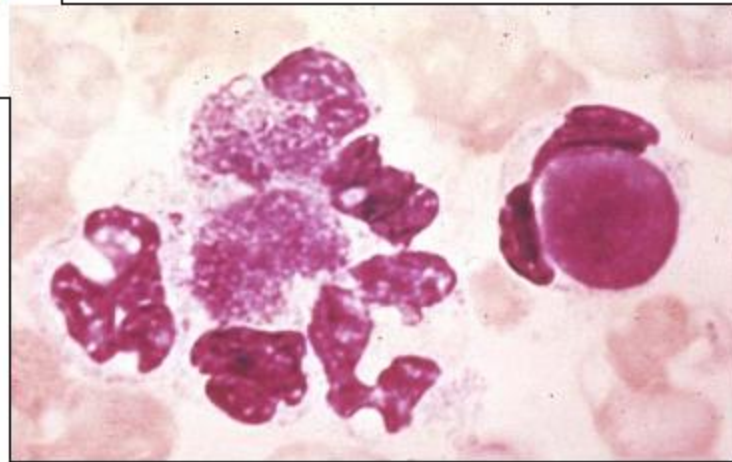
Via alternativa

Fator D	ativação defeituosa	infecções por Neisseria outras infecções piogênicas
---------	---------------------	--

Componentes terminais

C5, C6, C7, C8, C9	MAC defeituoso	infecções por Neisseria
--------------------	----------------	-------------------------

Lupus eritematoso sistêmico

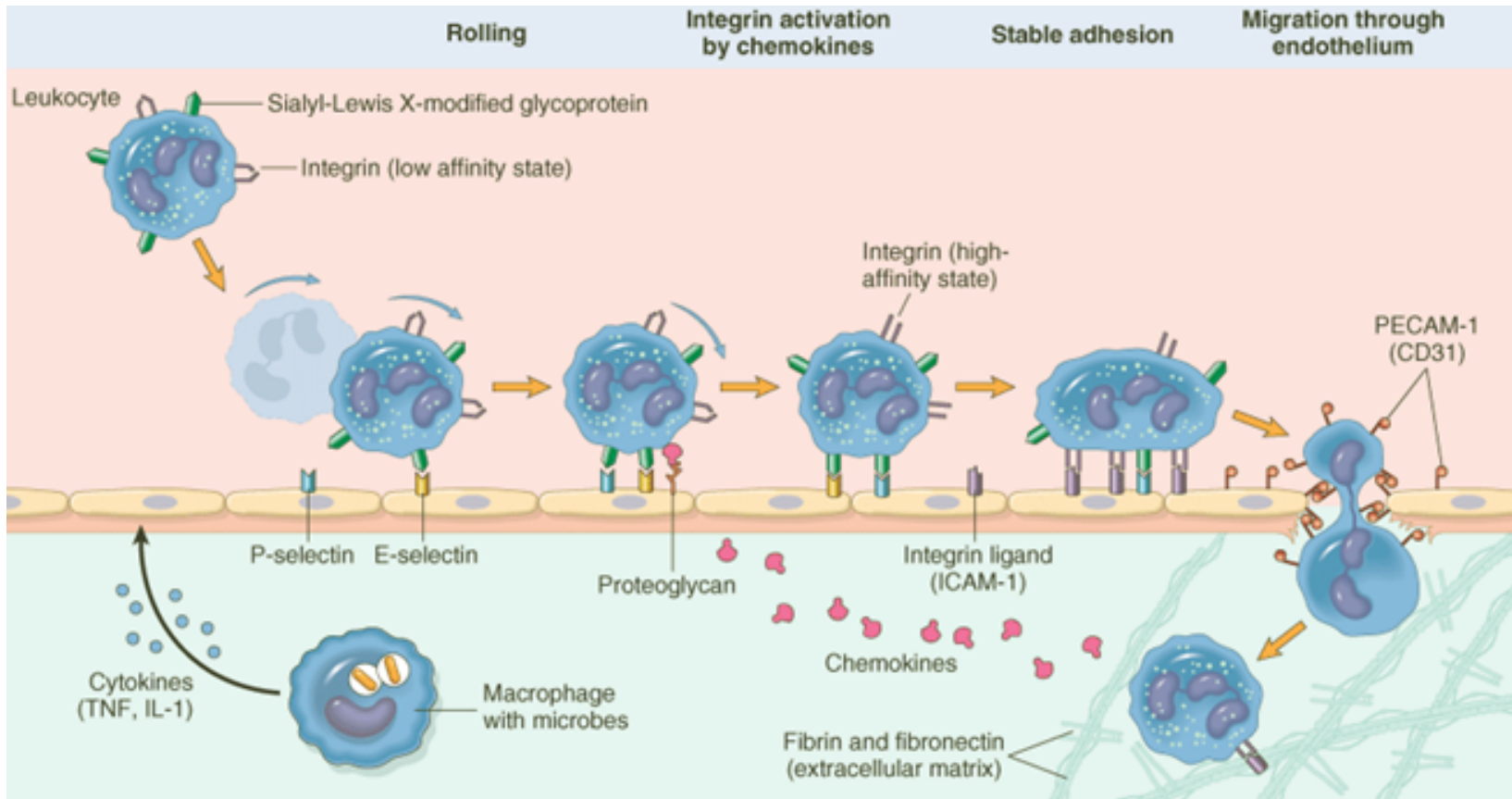


C1q → mediação de fagocitose de queratinócitos apoptóticos

~~C1q~~ → ~~X~~ → mediação de fagocitose de queratinócitos apoptóticos ↑ fonte de autoantígenos

<http://www.youtube.com/watch?v=vbWYz9XDtLw>

RECRUTAMENTO E MIGRAÇÃO DE CÉLULAS



<http://www.youtube.com/watch?v=OFqDyPuYFCo>