

Antígenos e reconhecimento pelo TcR & BcR

Geração da diversidade dos receptores

Ana Paula Lepique
alepique@icb.usp.br

Nessa aula, nós queremos

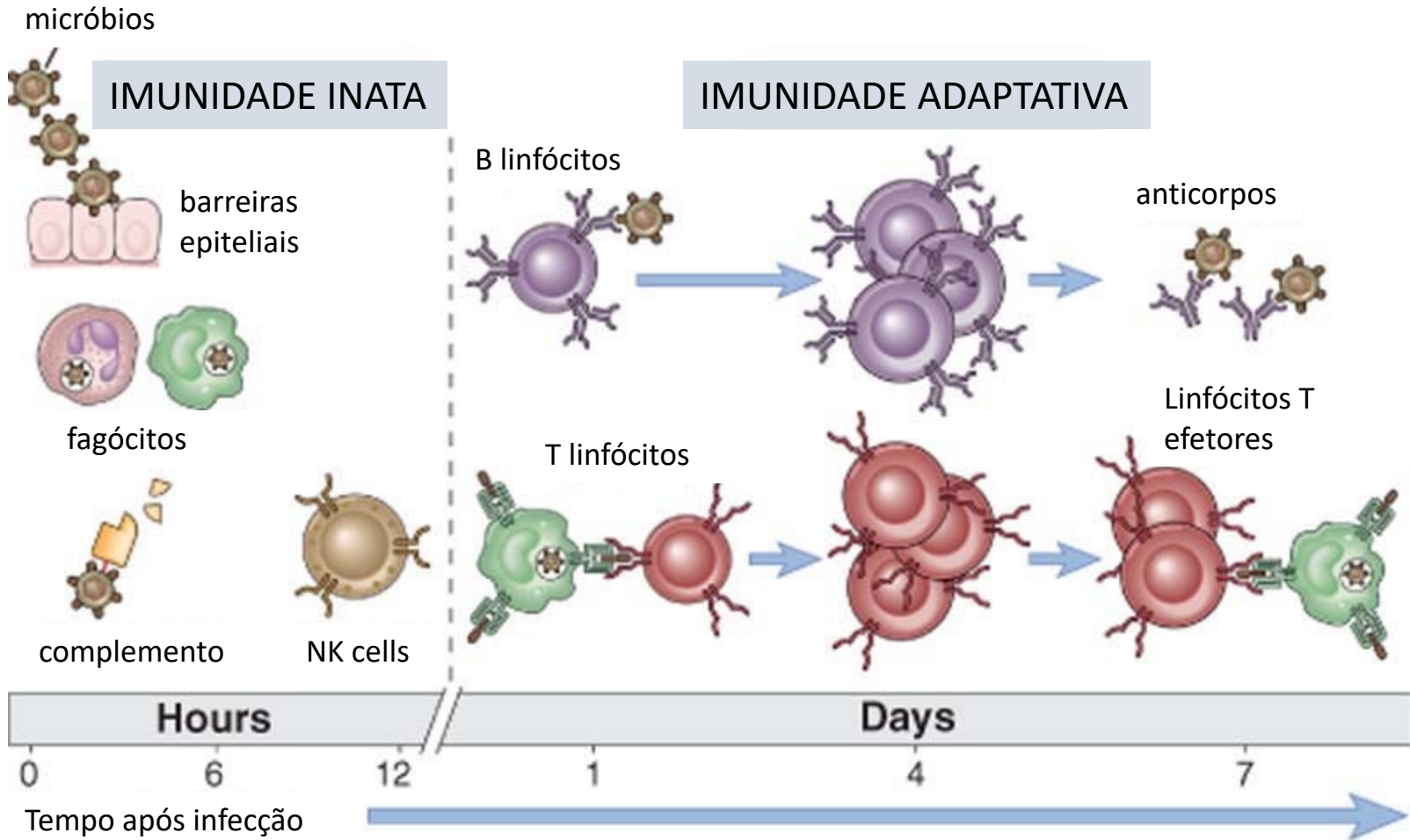
Compreender conceito de antígenos e sua natureza química;

Conhecer os receptores de antígenos, sua estrutura, origem e o efeito de sua ativação;

Conhecer as vias de apresentação de antígeno, incluindo as proteínas do Complexo de

Histocompatibilidade Principal

Imunidade inata X adaptativa



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, Updated 6th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

ANTÍGENOS

Antígeno – qualquer composto, molécula, organismo capaz de disparar uma resposta adaptativa (mediada por linfócitos)

Estranhos – patogênicos ou não patogênicos

X

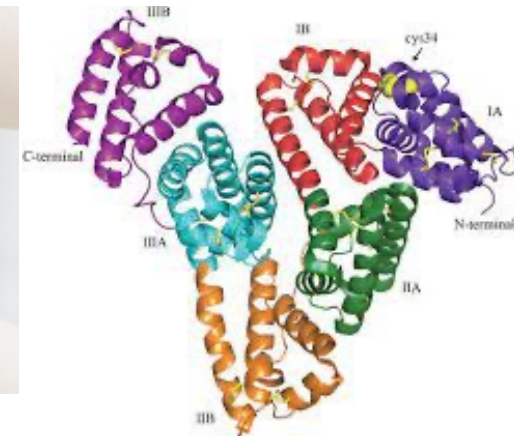
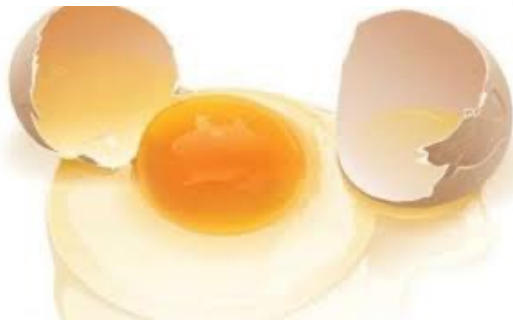
Próprios

Moléculas estranhas ao organismo

Moléculas do próprio organismo

Ovoalbumina

albumina



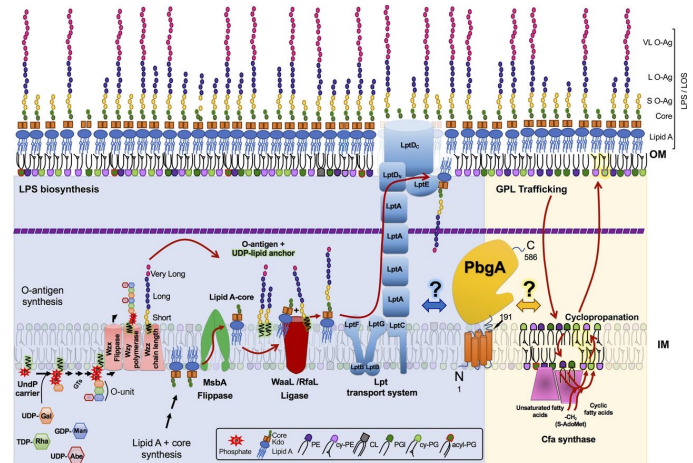
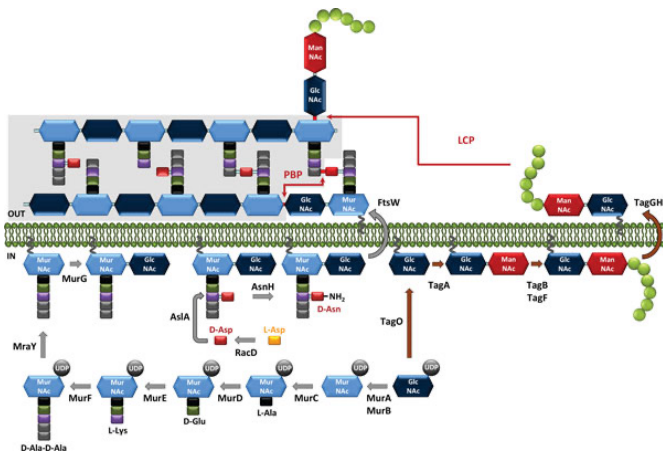
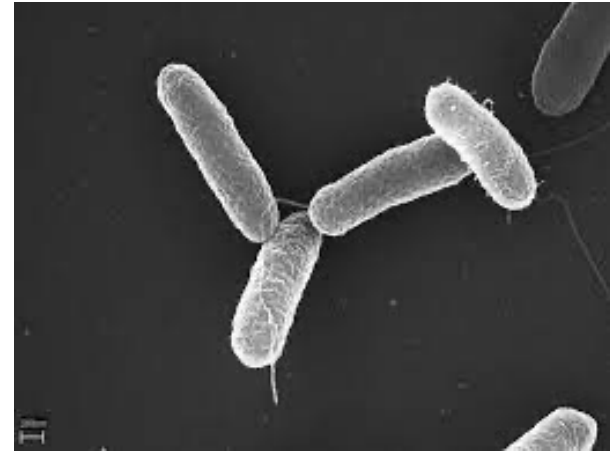
Não patogênicos

x

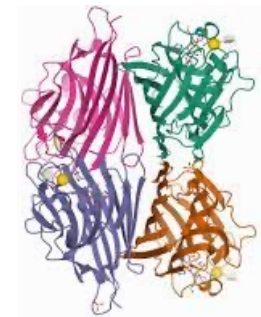
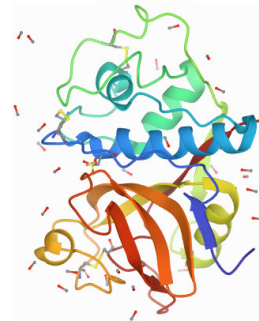
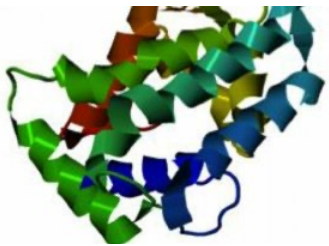
Patogênicos

Lactobacillus

Salmonella enterica



Antígenos ambientais/alimentares



Obs.: Antígenos associados a alergias são denominados alérgenos

Natureza química dos antígenos

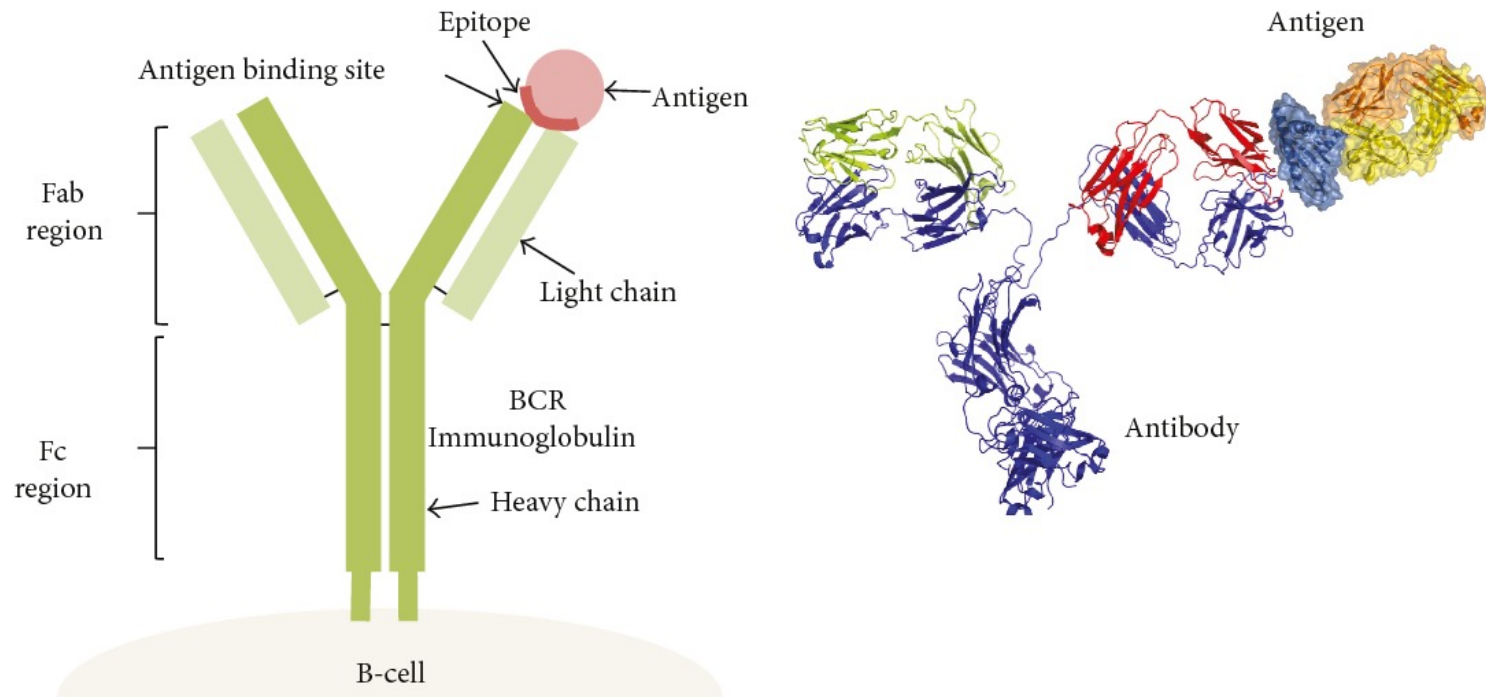
Reconhecidos pela resposta celular (linfócitos T) – em sua grande maioria – proteínas

Reconhecidos pela resposta humoral (linfócitos B) – variável

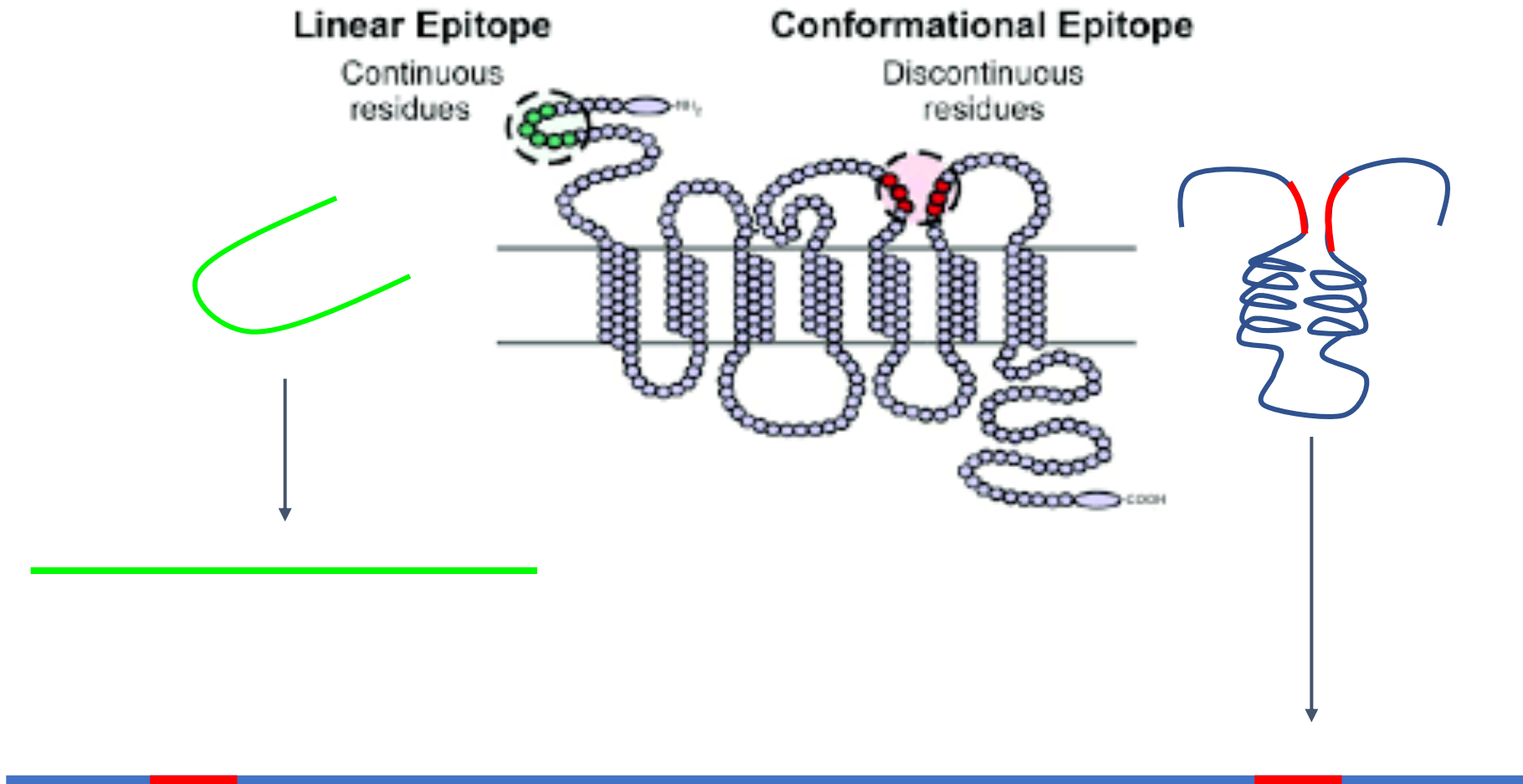
Proteínas, ácidos nucleicos, açúcares, pequenas moléculas orgânicas...

Obs. Respostas de linfócitos B, dependentes de linfócitos, envolvem obrigatoriamente uma porção proteica no antígeno.

Epítipo ou determinante – porção do antígeno que é ligada pelos receptores de antígenos

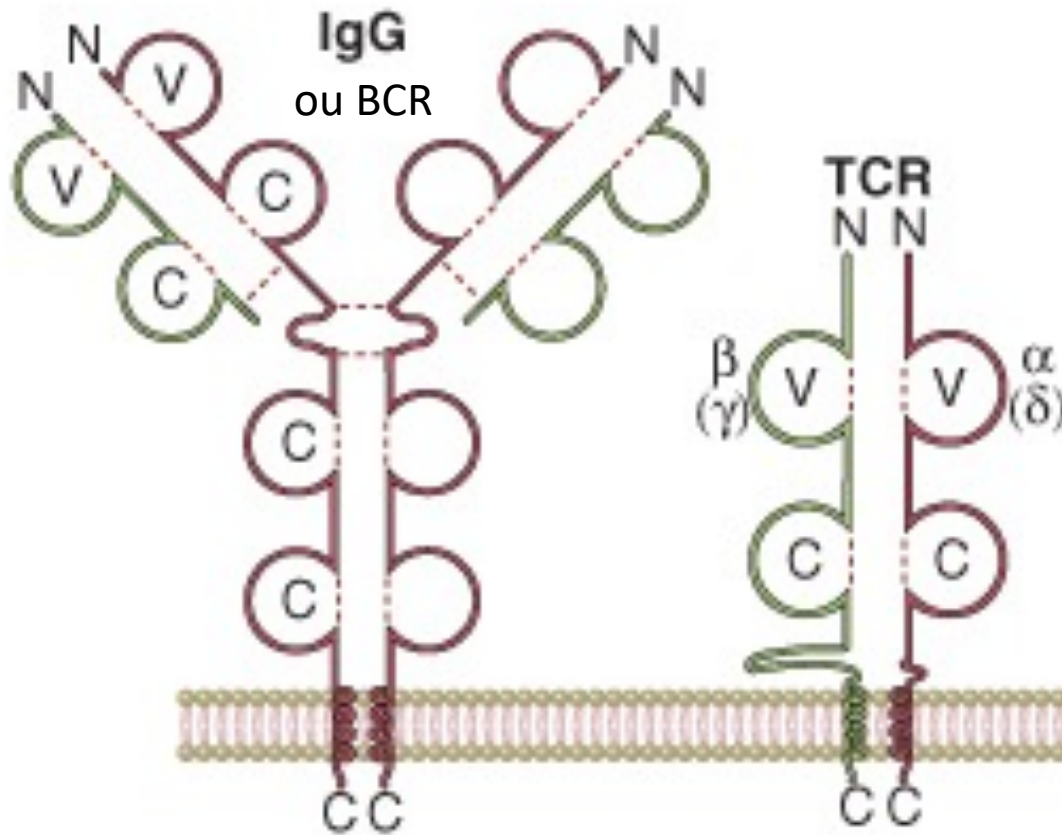


No caso de linfócitos B, antígenos podem ser lineares ou conformacionais



RECEPTORES DE ANTÍGENOS E DIVERSIDADE

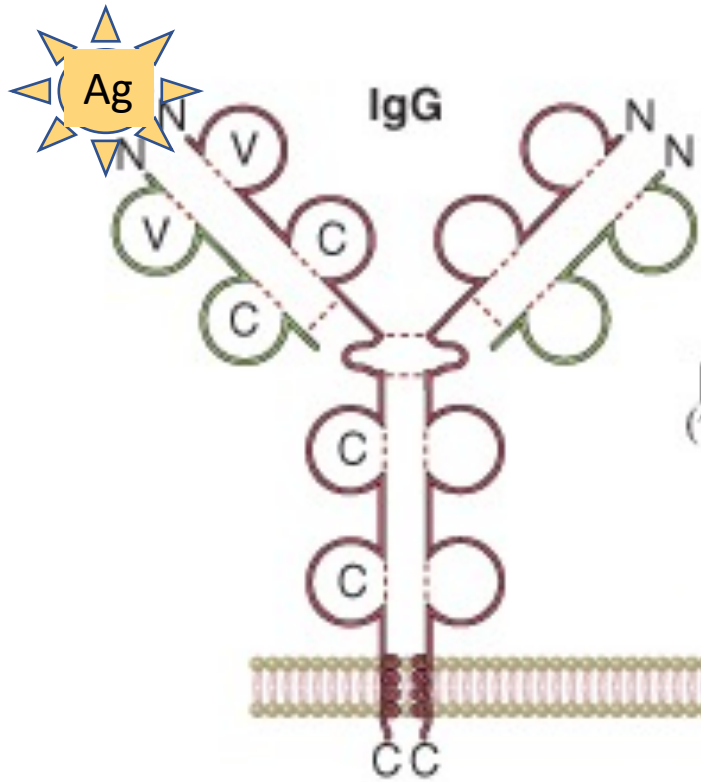
Receptores de antígenos



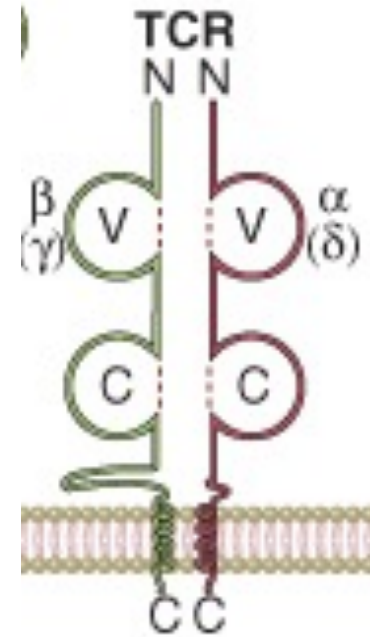
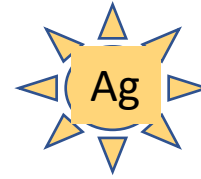
Expressos na membrana de linfócitos B e T.

Os BCR, após ativação dos linfócitos B, são secretados e chamados de anticorpos

Receptores de antígenos

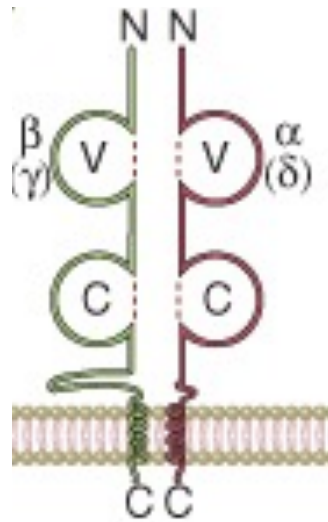


Linfócito B

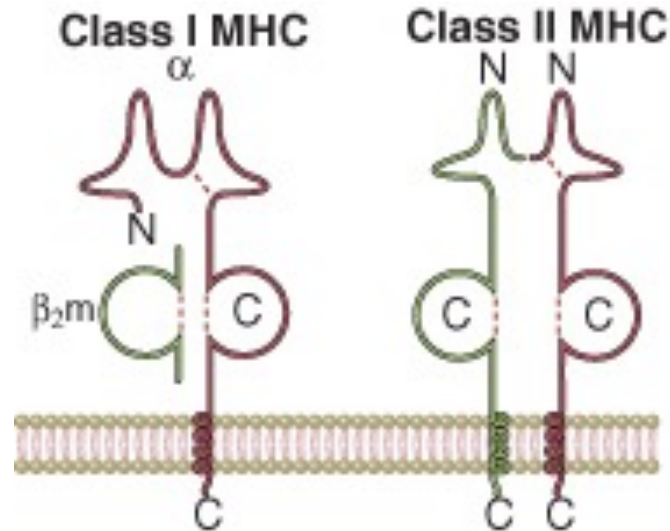


Linfócito T

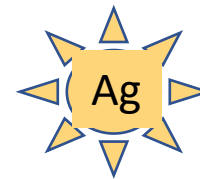
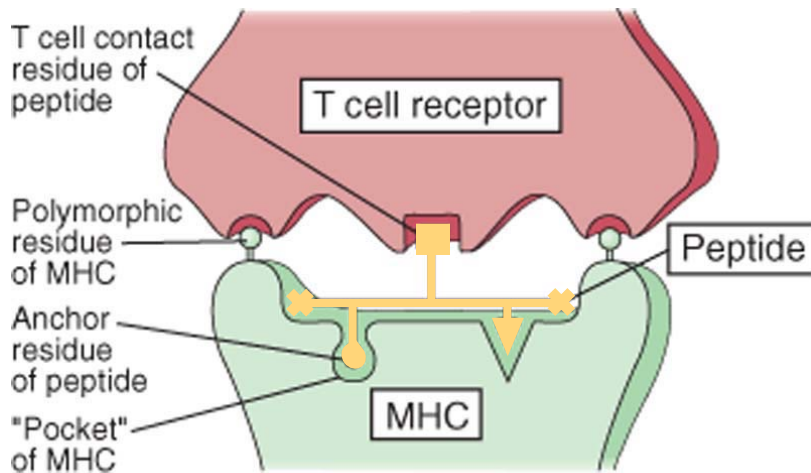
Receptores de antígenos de linfócitos T



Linfócito T



Células apresentadora de antígeno
Complexo de histocompatibilidade principal

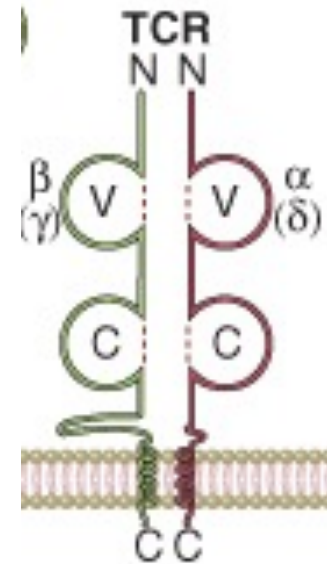
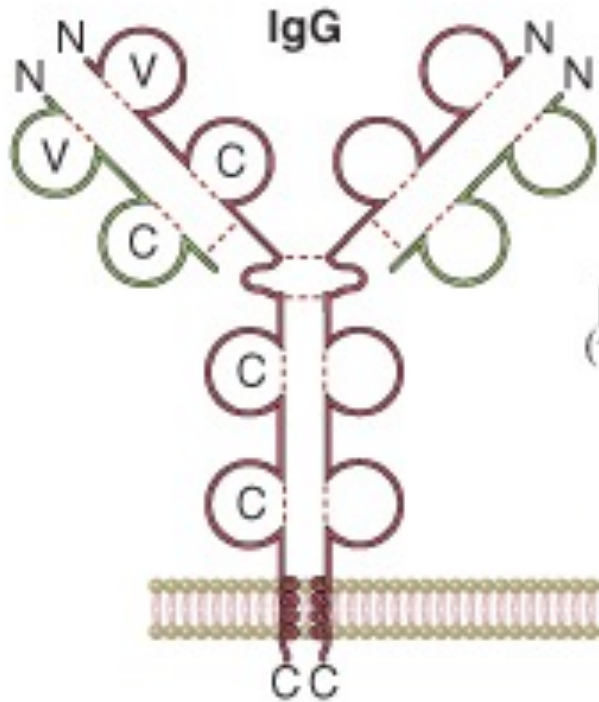


Ag processado (digerido)
geração de peptídeos
apresentados pelos
complexos MHC

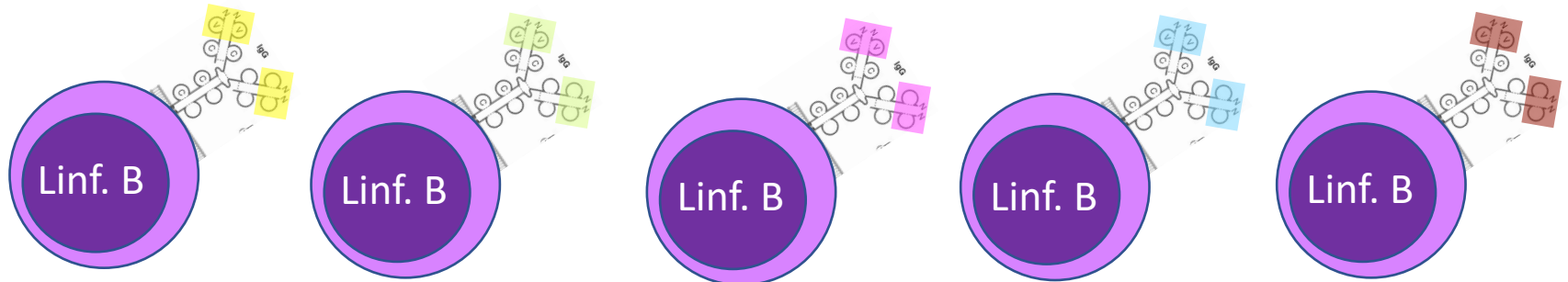
Características dos antígenos

	Para linfócitos B	Para linfócitos T
Natureza química	Variável no primeiro estímulo; Pelo menos parte proteica para resposta com ajuda de T	Em sua grande maioria, protéica. Especificamente são reconhecidos peptídeos
Apresentação De antígeno	Não ocorre, interação com o antígeno solúvel	Essencial. Via MHC-II para linfócitos CD4, via MHC-I para CD8
Constante de afinidade	De 10^{-9} a 10^{-12} M alta	$\sim 10^{-6}/10^{-7}$ M baixa

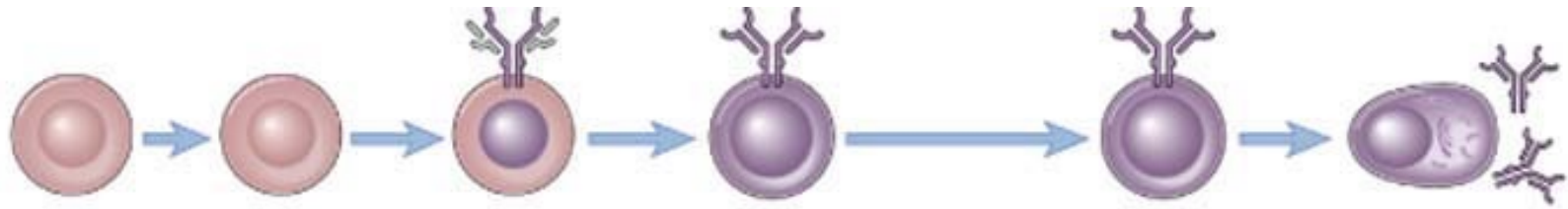
Receptores de antígenos



Região variável – realmente varia de uma célula para outra – região de interação com o Ag



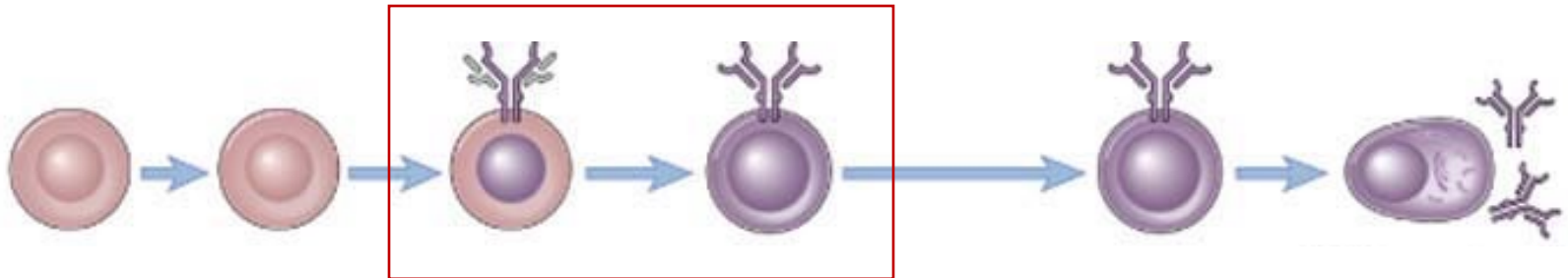
Os receptores de linfócitos são resultado de um processo de recombinação somática que acontece exclusivamente nos progenitores de linfócitos



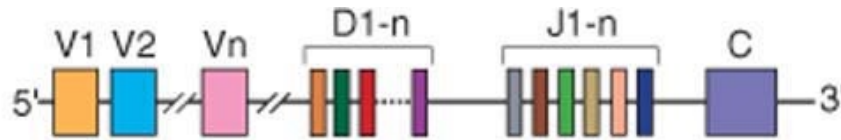
Estágio de maturação	Célula tronco	Pro-lymphocyte	Pre-lymphocyte	Linfócito imaturo	Linfócito maduro	Linfócito efetor
Principais eventos	Proliferação mediada por FC, comprometimento início do rearranjo		Seleção Positiva pre-R+	Seleção de repertório competência funcional	Resposta inicial	Funções efetoras
Sítio anatômico	Órgão generativo (MO ou timo)				Tecido linfóide 2ario ou tecido	
Dependência de antígeno	No			Ag próprio	Ag estranho	

Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, Updated 6th Edition.
 Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Recombinação somática

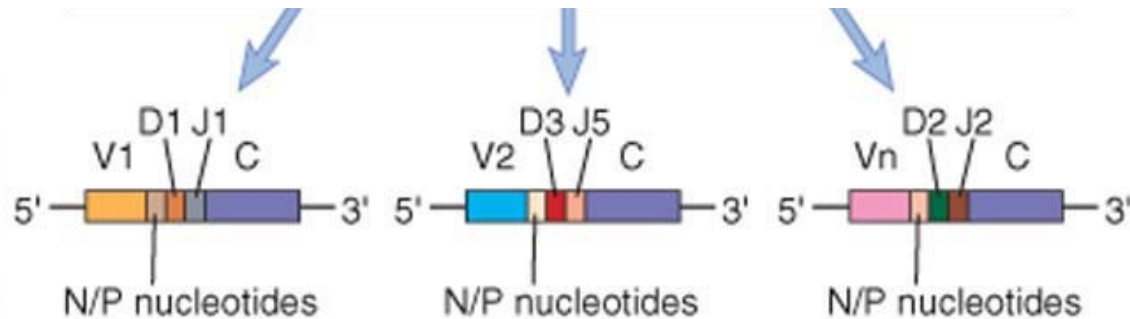


DNA da linhagem germinativa



RECOMBINAÇÃO SOMÁTICA (V-D-J), ADIÇÃO DE NUCLEOTÍDEOS, TRANSCRIÇÃO, PROCESSAMENTO DO RNA EM 3 CLONES DE CÉLULAS B

RNA expresso nos clones maduros de 3 linfócitos B



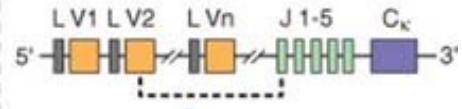
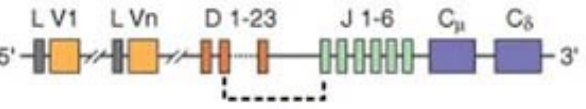
Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, Updated 6th Edition. Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Linfócitos B

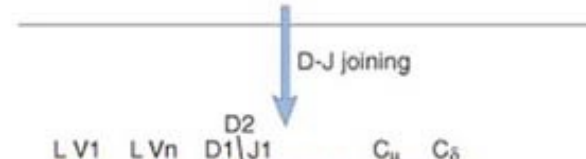
CADEIA PESADA

CADEIA LEVE

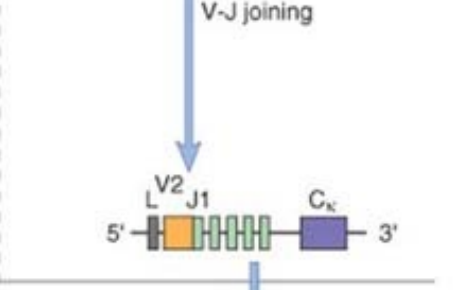
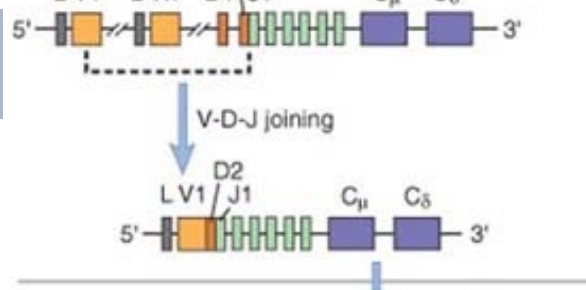
LINHAGEM GERMINATIVA



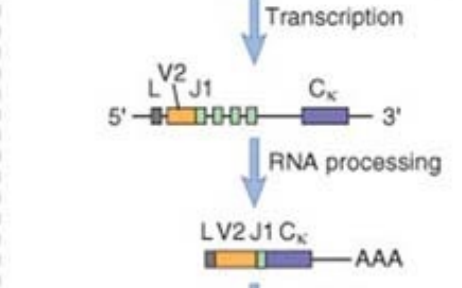
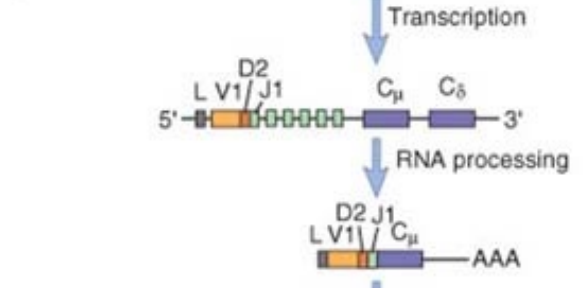
DNA REARRANJADO



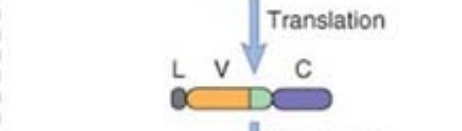
TRANSCRITO PRIMÁRIO



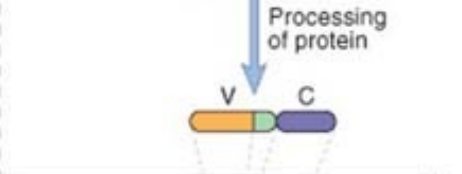
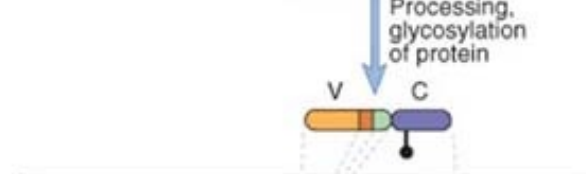
RNA MENSAGEIRO



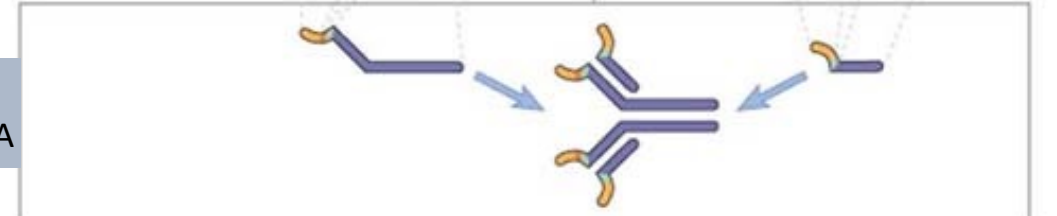
PROTEÍNA NASCENTE



PROTEÍNA MADURA



MOLÉCULA IMUNOGLOBULINA

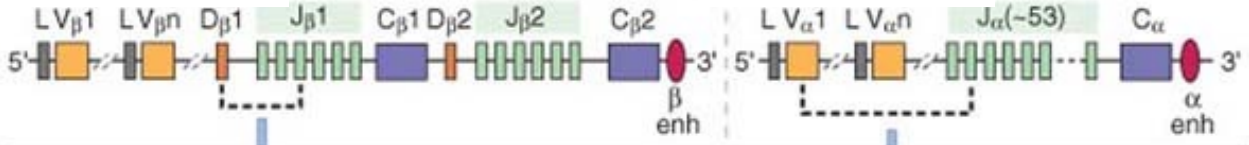


Linfócitos T

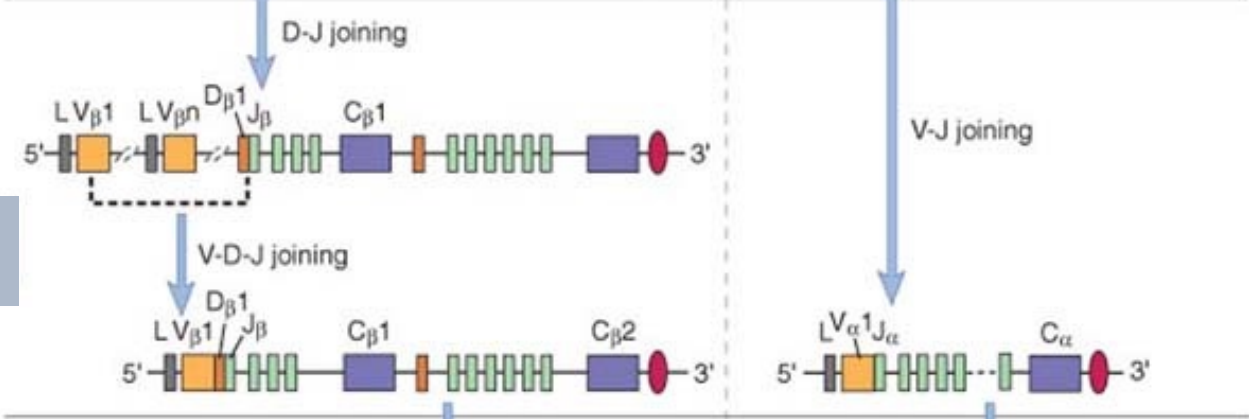
CADEIA BETA

CADEIA ALFA

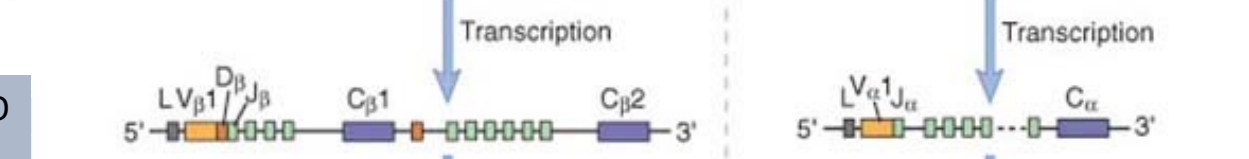
LINHAGEM GERMINATIVA



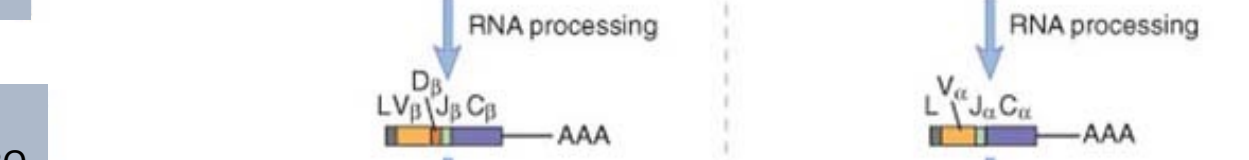
DNA REARRANJADO



TRANSCRITO PRIMÁRIO



RNA MENSAGEIRO



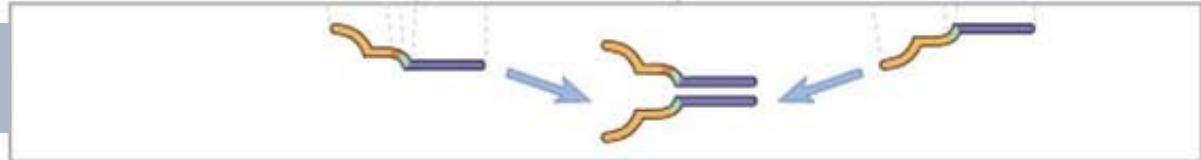
PROTEÍNA NASCENTE



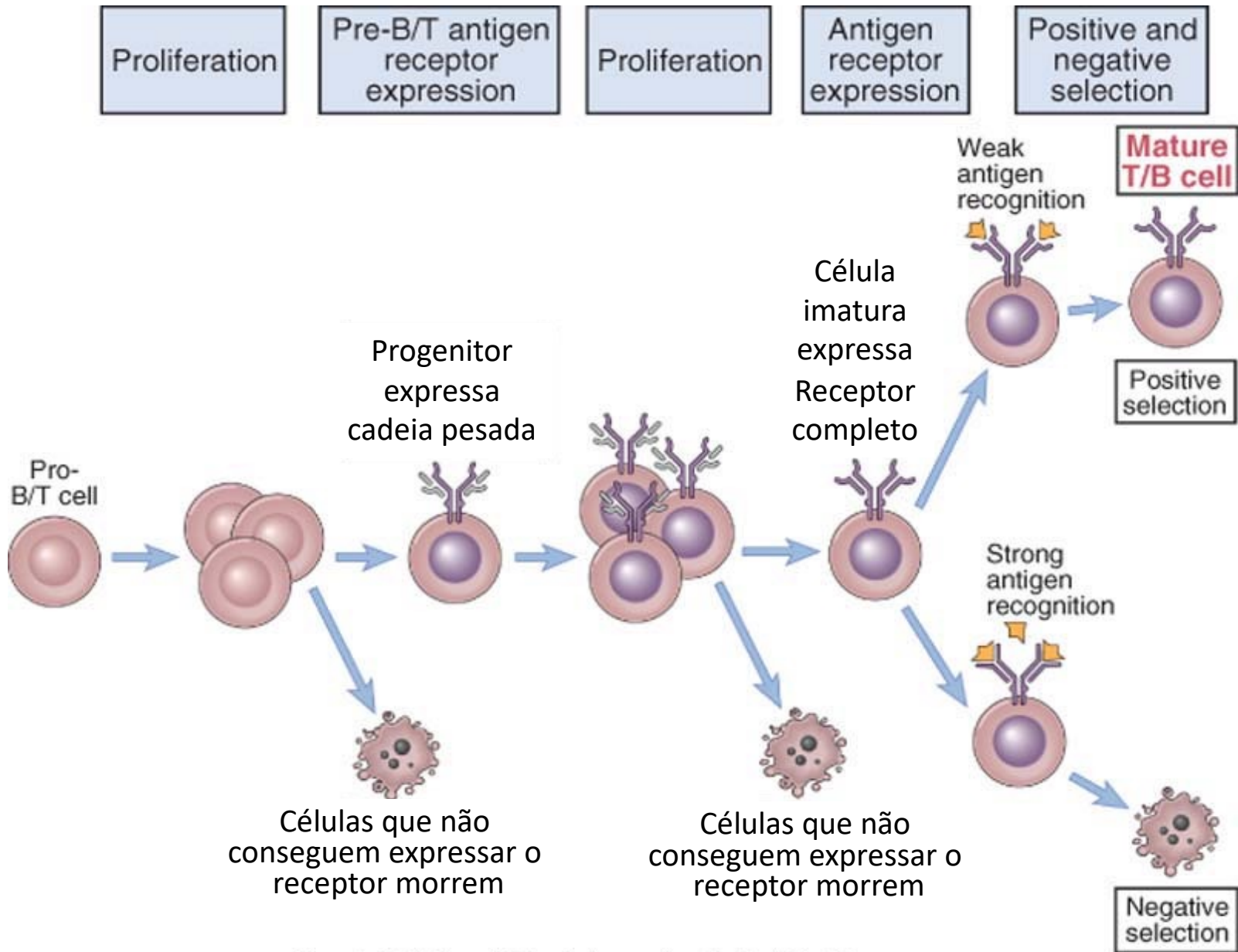
CADEIA TCR



MOLÉCULA TCR



Seleção



Durante o desenvolvimento dos linfócitos são gerados vários clones de células, cada um com uma especificidade diferente, e o conjunto de células é selecionado para que:

- Todas as células que chegam à circulação expressam receptores funcionais;
- Todas as células expressam receptores que têm baixa ou média constante de ligação a antígenos próprios.

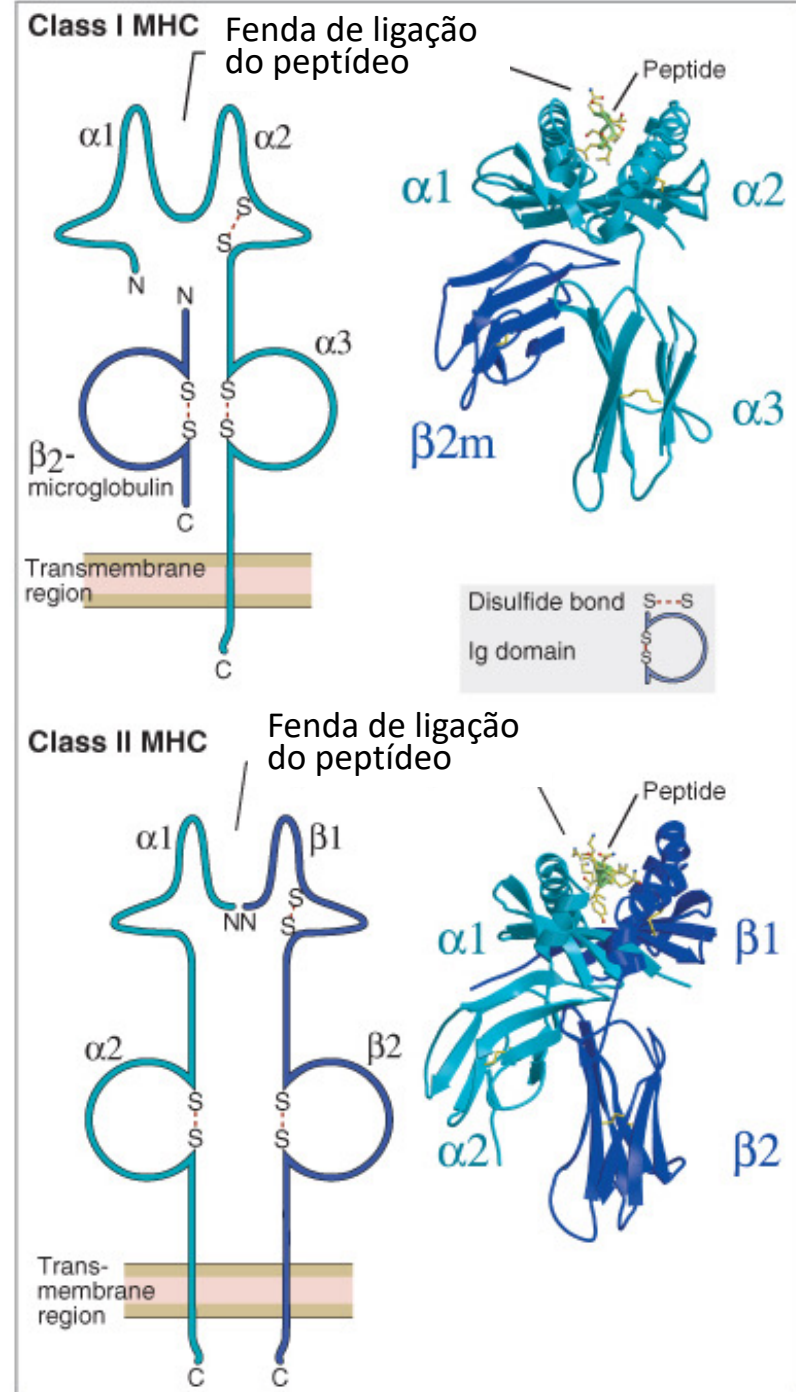
APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS

Moléculas apresentadoras de antígenos

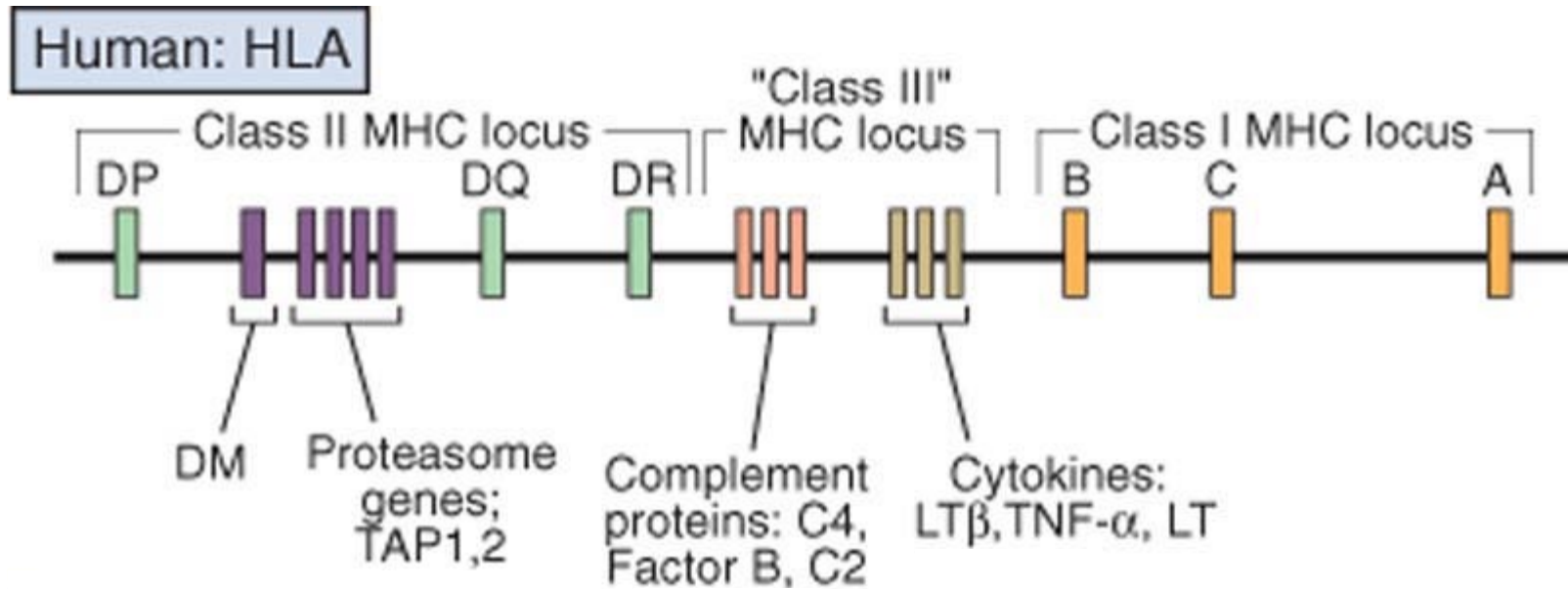
Complexo de Histocompatibilidade Principal MHC

ou

Human Leukocyte Antigen - HLA



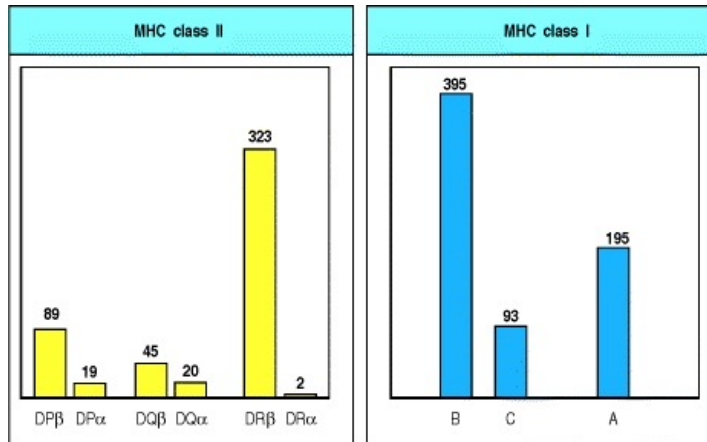
HLA OU MHC
HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN
MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX
(COMPLEXO DE HISTOCOMPATIBILIDADE PRINCIPAL)



Organização no genoma humano

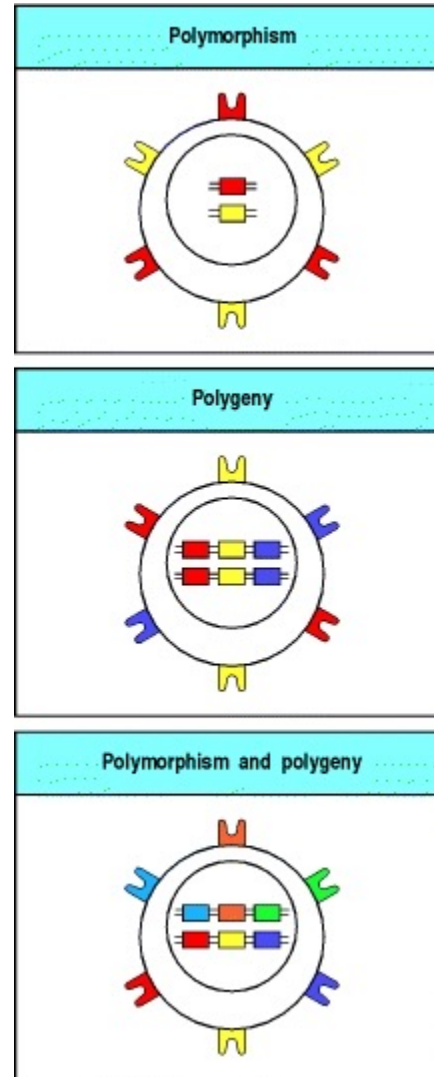
CARACTERÍSTICAS

POLIMORFISMO



Polimorfismo genético é a variabilidade em um locus gênico, onde as variantes aparecem em frequência de pelo menos 1% em uma determinada população.

POLIGENIA

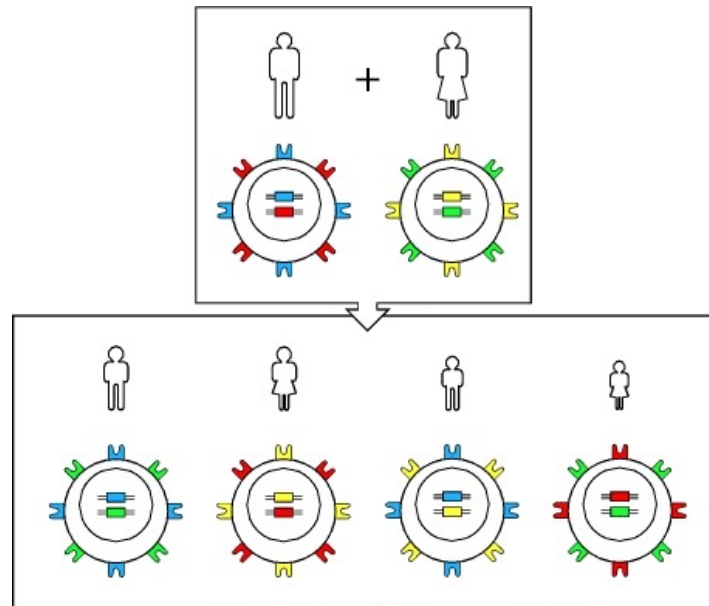


VARIABILIDADE

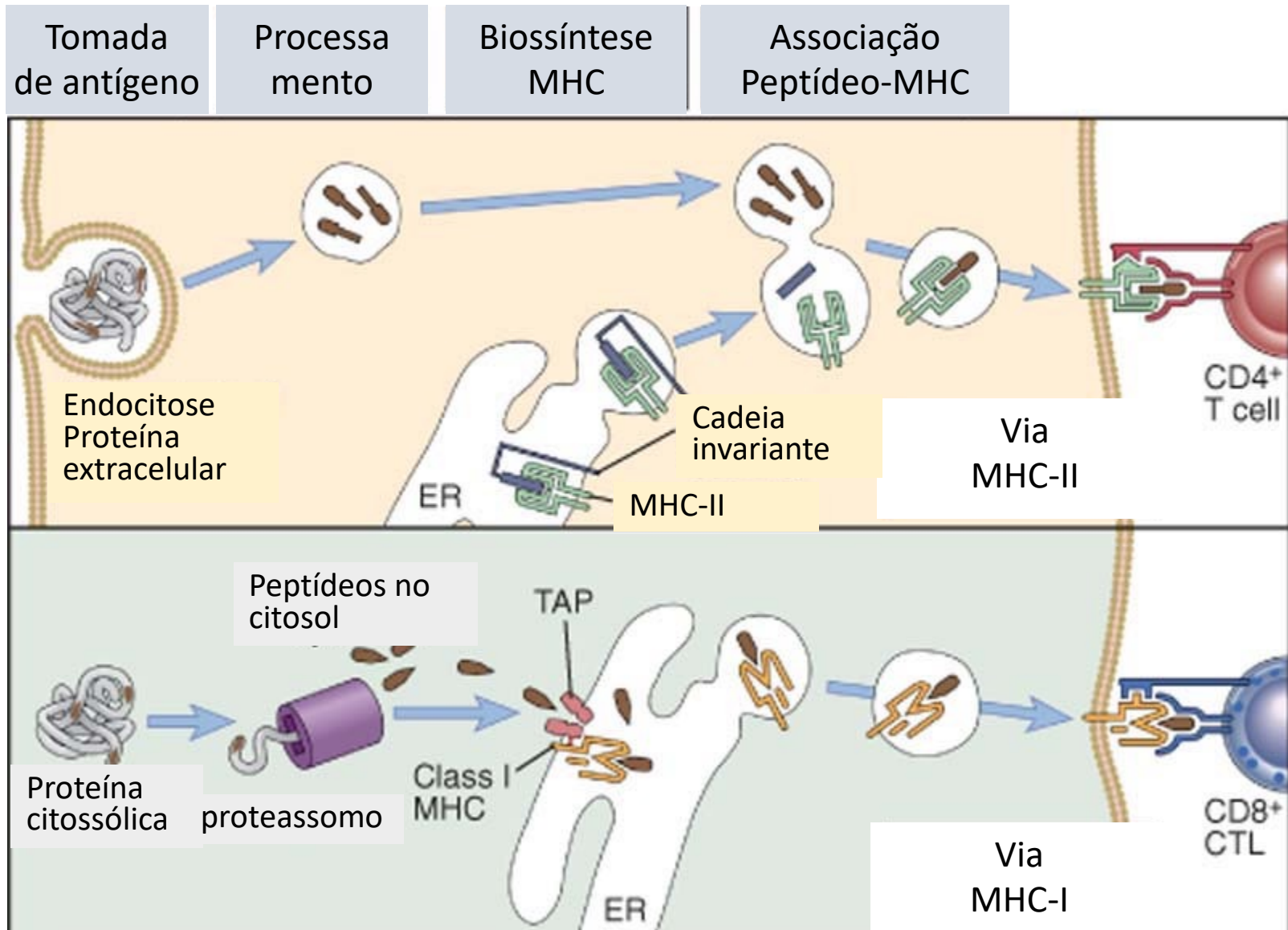
QUANTO MAIOR,
MAIOR A CAPACIDADE
DE APRESENTAÇÃO DE
UM NÚMERO GRANDE
DE ANTÍGENOS

CARACTERÍSTICAS

EXPRESSÃO CO-DOMINANTE



VIAS DE APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS



CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS

Classe I

Antígenos intracelulares
Vírus
Bactérias intracelulares
Protozoários intracelulares
Antígenos tumorais

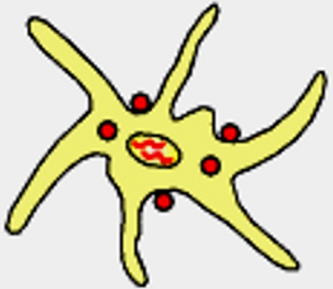
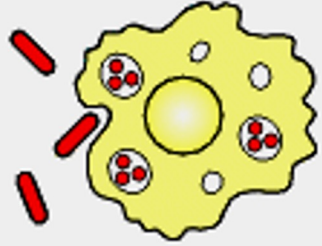
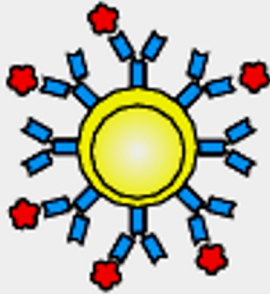
Qualquer célula nucleada

Classe II

Antígenos extracelulares
Fungos
Bactérias
Vírus
Parasitas
Antígenos alimentares
Alérgenos
Etc.

Apresentadoras de antígeno
profissionais

Células apresentadoras de antígenos profissionais

	Dendritic cells	Macrophages	B cells
			
Antigen uptake	+++ Macropinocytosis and phagocytosis by tissue dendritic cells Viral infection	Phagocytosis +++	Antigen-specific receptor (Ig) ++++
MHC expression	Low on tissue dendritic cells High on dendritic cells in lymphoid tissues	Inducible by bacteria and cytokines - to +++	Constitutive Increases on activation +++ to ++++
Co-stimulator delivery	Constitutive by mature, nonphagocytic lymphoid dendritic cells ++++	Inducible - to +++	Inducible - to +++
Antigen presented	Peptides Viral antigens Allergens	Particulate antigens Intracellular and extracellular pathogens	Soluble antigens Toxins Viruses
Location	Lymphoid tissue Connective tissue Epithelia	Lymphoid tissue Connective tissue Body cavities	Lymphoid tissue Peripheral blood



respostas induzíveis,
controladas por
estímulos inflamatórios,
como PAMPs ou
DAMPs