

IV - IMUNOGLOBULINAS

Monitor: Bruno Bezerril

Sumário

1. Definição.....	1
2. Funções gerais das imunoglobulinas.....	2
2.1 Ligação a antígenos:.....	2
2.2 Funções efetoras:.....	2
3. Estrutura básica:.....	3
3.1 Estrutura.....	3
3.2 Pontes dissulfeto:.....	3
3.3 Regiões variáveis (V) e constantes (C).....	3
3.4 Região da dobradiça.....	4
3.5 Domínios.....	4
3.6 Oligossacarídeos.....	4
4. Estrutura da região variável.....	4
4.1 Regiões Hipervariáveis (HVR) ou regiões determinantes de complementariedade (CDR).....	4
4.2 Regiões framework (FR):.....	4
5. Variantes de Anticorpos:.....	5
6. Fragmentos das imunoglobulinas: estrutura, função e relações.....	5
6.1 Fab.....	6
6.2 F(ab') ₂	6
7. Classes, subclasses, tipos e subtipos das imunoglobulinas humanas.....	6
7.1 Classes das imunoglobulinas.....	6
7.2 Tipos de imunoglobulinas.....	7
8. Questões para estudo.....	9
9. Bibliografia:.....	10

1. Definição.

São moléculas de glicoproteínas que são produzidas por plasmócitos (linfócitos B ativados) na resposta contra um imunógeno na qual funcionam como anticorpos. O nome imunoglobulina surgiu do achado de que quando o soro contendo anticorpos é colocado num campo elétrico, os anticorpos, que agentes da imunidade humoral, migram com as proteínas globulares (Figura 1)

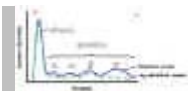


Figura 1

2. Funções gerais das imunoglobulinas

2.1 Ligação a antígenos:

As imunoglobulinas são específicas para um antígeno (ou para um pequeno grupo de antígenos com semelhança estrutural considerável). Cada imunoglobulina geralmente liga-se a um determinante antigênico específico (ver determinantes antigênicos em Antígenos). A ligação a antígenos é a função primária dos anticorpos e pode resultar em relativa imunidade do hospedeiro.

1. Valência – A valência de um anticorpo refere-se ao número de determinantes antigênicos que uma única molécula de Imunoglobulina pode se ligar. A valência de todos os anticorpos é pelo menos 2 e em alguns casos maior.

2.2 Funções efetoras:

Às vezes a ligação de um anticorpo com um antígeno não tem efeito biológico direto. Em sua maioria, os efeitos biológicos são uma consequência das funções efetoras (ou secundárias) dos anticorpos. As imunoglobulinas são mediadores de uma variedade dessas funções efetoras. Na maioria das vezes, a habilidade de carregar uma função efetora particular requisita da prévia ligação do anticorpo com o seu antígeno específico. Nem toda imunoglobulina irá mediar todas as funções efetoras existentes listadas abaixo.

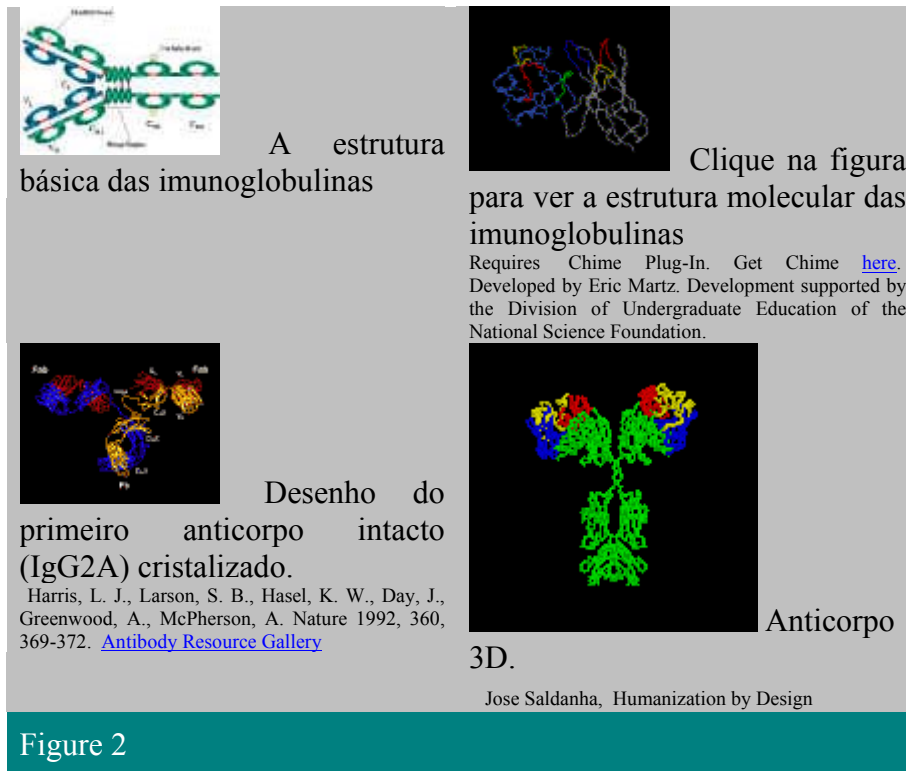
1. Fixação e ativação de complemento - Induz a lise de células pelo complemento (ver lise celular em Complemento).

2. Poder de ligação a vários tipos celulares - Células fagocíticas, linfócitos, mastócitos, basófilos, eosinófilos e outros tipos celulares possuem receptores de ligação para e tal ligação pode ativar essas células para desenvolverem alguma função. Algumas imunoglobulinas têm o poder de se ligar a receptores no trofoblasto na placenta. Esta ligação resulta na transferência de imunoglobulinas maternas para o feto através da placenta, promovendo imunidade humoral ao recém nascido.

3. Estrutura básica:

3.1 Estrutura

A estrutura básica das imunoglobulinas está ilustrada na figura 2. Apesar de diferentes imunoglobulinas possam ter diferenças estruturais, todas são derivadas da mesma unidade básica.



A. Cadeias pesadas e leves – Todas as imunoglobulinas possuem uma estrutura de quatro cadeias como estrutura básica. Elas são compostas de duas cadeias leves idênticas (23Kd) e duas cadeias pesadas também idênticas (50-70Kd).

3.2 Pontes dissulfeto:

1. Intercadeia – As cadeias pesadas e leves, assim como as duas cadeias pesadas são mantidas unidas através de pontes dissulfeto intercadeia e interações não covalentes. O número de pontes dissulfeto intercadeia varia em diferentes moléculas de imunoglobulinas.

2. Intracadeia – Estas pontes dão origem aos domínios globulares polipeptídicos existentes na molécula de imunoglobulina (ver adiante).

3.3 Regiões variáveis (V) e constantes (C)

Depois de comparadas as seqüências de aminoácidos de diferentes cadeias pesadas e leves, Ficou claro que ambas as cadeias poderiam ser divididas em 2 regiões baseadas na variabilidade das seqüências de aminoácidos.

1. Cadeia leve (Light Chain)
- V_L (região variável, com 110 aa) e C_L (região constante, invariável, com 110 aa)

2. Cadeia pesada (Heavy Chain)- V_H (região variável, com 110 aa) e C_H (região variável, com 330-440 aa)

3.4 Região da dobradiça

Região na qual os “braços” da molécula de anticorpo forma um Y. Esta região tem considerável flexibilidade.

3.5 Domínios

As imagens 3D das moléculas de imunoglobulinas mostra que estas são formadas regiões globulares (domínios), cada região desta possuindo uma ponte dissulfeto intra-cadeia.

1. Domínios da cadeia leve
- V_L e C_L

2. Domínios da cadeia pesada - V_H , C_{H1} - C_{H3} (ou C_{H4})

3.6 Oligossacarídeos

Pode-se encontrar carboidratos no domínio C_{H2} na maioria das imunoglobulinas. Contudo, em alguns casos, podem ser encontrados em outras localidades.

4. Estrutura da região variável

4.1 Regiões Hipervariáveis (HVR) ou regiões determinantes de complementariedade (CDR)

Constituem 3 regiões das regiões variáveis das moléculas de imunoglobulinas que possuem a maior parte da variabilidade das seqüências de aminoácidos (figura 3). Anticorpos com diferentes especificidades (i.e. diferentes sítios de ligação de antígenos) possuem diferentes CDR's enquanto que anticorpos com especificidade idêntica possuem CDR's iguais. Essas regiões são encontradas em ambas as cadeias pesadas (H) e leves (L)

4.2 Regiões framework (FR):

Regiões situadas entre as CDR's na região variável (Figure 3). Baseando-se nas similaridades e diferenças

dessas regiões, é possível dividir as cadeias leves e pesadas em grupos e subgrupos. Tais grupos representam os produtos dos diferentes genes da região variável.

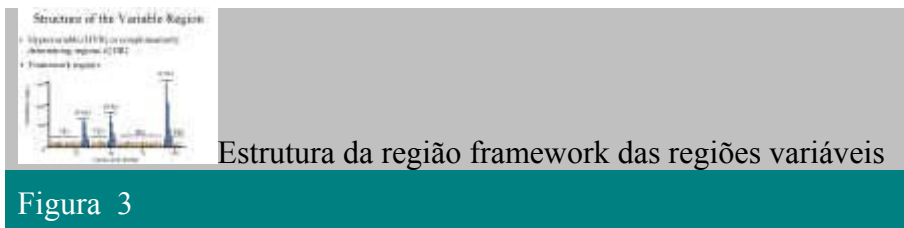


Figura 3

5. Variantes de Anticorpos:

ISOTÍPICA: Refere-se às diferentes classes e subclasses de cadeias leves e pesadas

ALOTÍPICA: Ocorre principalmente na região constante

IDIOTÍPICA: Ocorre apenas na região variável (os idiotipos são específicos para cada molécula de anticorpo).

6. Fragmentos das imunoglobulinas: estrutura, função e relações

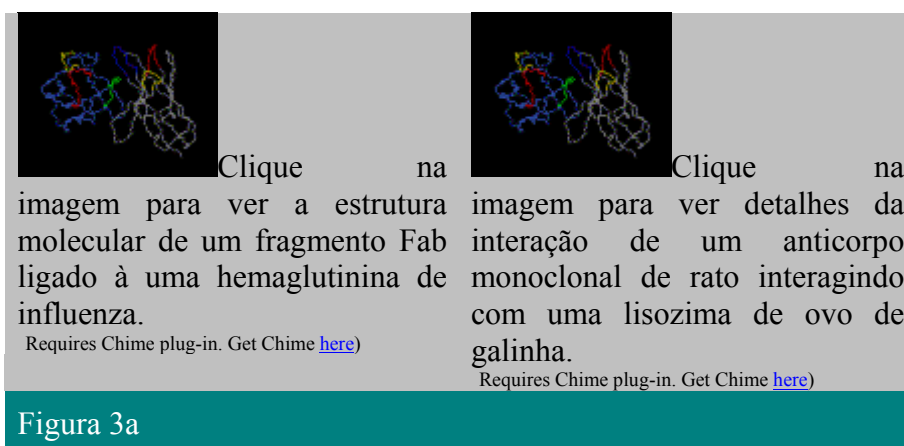


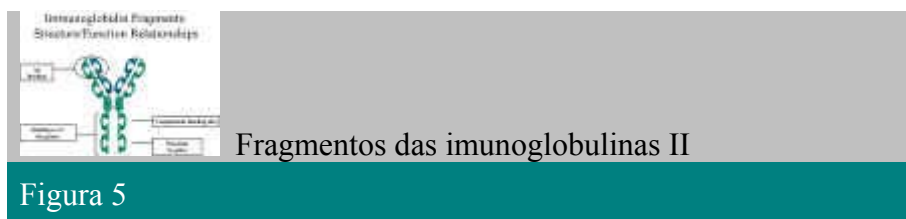
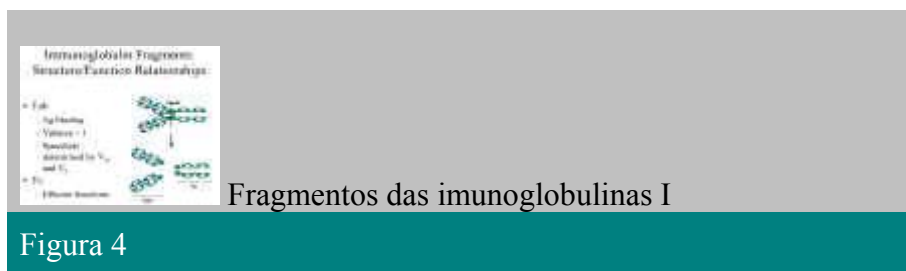
Figura 3a

Fragmentos de imunoglobulinas produzidos por digestão proteolítica provaram ser úteis para a elucidação da correlação da estrutura e função dos anticorpos.

6.1 Fab

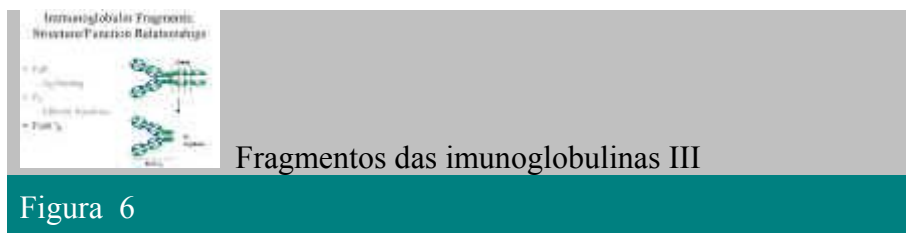
A digestão de uma imunoglobulina com papaína cliva a região da dobradiça no lado N-terminal antes da ligação dissulfeto intercadeias pesadas – desdobrando a imunoglobulina em três fragmentos (2 segmentos Fab, fragmentos de ligação do antígeno, idênticos e um fragmento Fc).

OBS: Fragmento Fc: propriedades secundárias das Ig (ex. ativação de complemento) reconhecido por receptores Fc presentes em muitos tipos de células.



6.2 F(ab')₂

A pepsina cliva o lado carboxi-terminal após a ligação dissulfeto intercadeias pesadas. Tal clivagem produz um único fragmento grande denominado F(ab')₂, que corresponde aproximadamente a dois fragmentos Fab unidos por ligação dissulfeto e com função divalente de ligação de antígenos. A porção FC é extensamente degradada pela pepsina (Figure 6). O fragmento F(ab')₂ é capaz de se ligar ao antígeno mas não faz mediação das funções efetoras dos anticorpos.



7. Classes, subclasses, tipos e subtipos das imunoglobulinas humanas

7.1 Classes das imunoglobulinas

Divide-se as imunoglobulinas em 5 classes diferentes baseando-se nas diferenças das seqüências de aminoácidos na região constante da cadeia pesada. Todas

as imunoglobulinas de uma mesma classe terão região constante da cadeia pesada quase idênticas. Essas diferenças na região constante podem ser detectados através de estudos sorológicos.

	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
Cadeia Pesada(No.Domínios)	$\gamma(4)$	$\mu(5)$	$\alpha(4)$	$\epsilon(5)$	$\delta(4)$
Sub-classes	IgG1,IgG2, IgG3 e IgG4	###	IgA1,IgA2 e SIgA	#####	#####

Subdivisões dos tipos de cadeia pesada

Imunoglobulinas										
Ig	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	sIgA	IgD	IgE
Cadeia pesada	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma 4$	μ	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\alpha 1/\alpha 2$	δ	ϵ

7.2 Tipos de imunoglobulinas

As Imunoglobulinas podem também ser classificadas pelo tipo de cadeia leve. Esta classificação é baseada nas diferenças nas seqüências peptídicas na região constante das cadeias leves. Estas diferenças também são detectadas por testes sorológicos.

1. cadeias leves kappa (κ)
2. cadeias leves Lambda (λ). Este tipo de cadeia possui 4 subtipos ($\lambda 1, \lambda 2, \lambda 3, \lambda 4$).

VIII. Estrutura e algumas propriedades e funções das classes e subclasses: [Ver tabela 1](#)

IgM - Perfaz aproximadamente 10% do conjunto de imunoglobulinas. Sua estrutura é pentamérica, sendo que as cadeias pesadas individuais têm um peso molecular de aprox. 65.000 daltons e a molécula completa tem peso de 970.000!. As 5 cadeias são ligadas entre si por pontes dissulfeto e por uma cadeia polipeptídica inferior chamada de cadeia J. A IgM é encontrada principalmente no meio intravascular, sendo uma classe de anticorpos produzida agudamente nas fases agudas iniciais das doenças que desencadeiam resposta humoral. É encontrada também na superfície dos linfócitos B de forma monomérica, realizando a função de receptor de antígenos. **Figuras 7, 8 e 9.**

IgA - Representa 15-20% das imunoglobulinas do soro humano. No homem, mais de 80% da IgA ocorre sob a forma monomérica e está presente sangue nesta forma. É a imunoglobulina predominante em secreções: saliva, lágrima, leite, mucosas do trato gastrointestinal, trato respiratório e geniturinário. Nestas secreções ela encontra-se ligada a um componente secretor (70.000 daltons), e forma a IgA secretora, composta por 2 unidades ligadas a uma cadeia J. **Figuras 10 e 11.**

IgG - É uma imunoglobulina monomérica simples de 150.000 daltons, perfaz 80% das imunoglobulinas do organismo. Apresenta-se igualmente distribuída nos compartimentos extracelulares. É o anticorpo principal nas respostas imunes secundárias. **Figura 12 e 13 e tabela 2.**

IgE - Está presente no soro em baixas concentrações. É encontrada na membrana de superfície de basófilos e mastócitos. Tem um papel importante na imunidade ativa contra parasitas helmintos, atraindo os eosinófilos. **Figura 14.**

IgD - IgD está presente no soro em concentrações muito baixas. É encontrada na superfície de muitos linfócitos assim como IgM. onde provavelmente serve

como receptor de antígeno. A função dela não está muito bem definida.

Figura 15.

Tabela 1: PROPRIEDADES FUNCIONAIS DAS CLASSES DE Ig HUMANA.

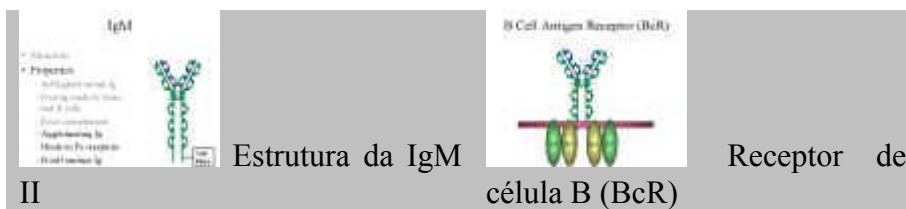
Propriedade	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Concentração sérica (mg/dl)	1000	200	120	3	0.05
Vida média sérica (dias)	23	6	5	3	2
Fixação de complemento (via Clássica)	+	-	++++	-	-
Passagem pela placenta	+	-	-	-	-
Degranulação de basófilos e mastócitos	?	-	-	-	++++
Lise de bactérias	+	+	+++	?	?
Atividade antiviral	+	+++	+	?	?

Figuras:



Estrutura da IgM I

Figura 7

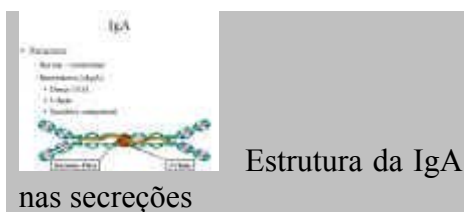


Estrutura da IgM II

Receptor de célula B (BcR)

Figura 8

Figura 9



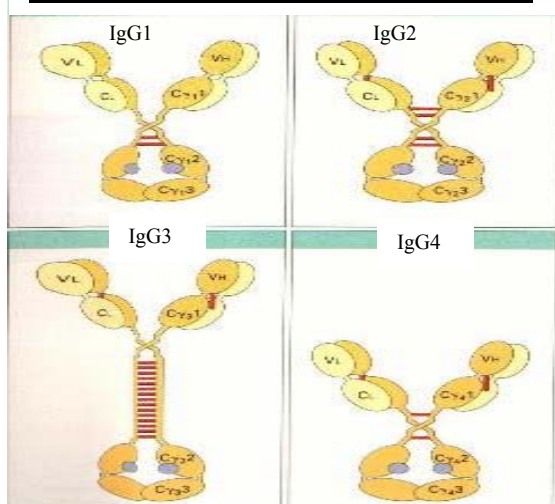
Estrutura da IgA nas secreções



Origem da IgA solúvel

Figura 11

Figura 13 – Estrutura das diferentes IgG humanas



Estrutura da IgG

Figura 12



Estrutura da IgE

Figura 14



Estrutura da IgD

Figura 15

Tabela 2:

PROPRIEDADES FUNCIONAIS DAS SUB-CLASSES DE IgG HUMANA.

Atividade	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Conc. sérica (% da IgG total)	70	20	6	4
Vida média sérica (dias)	23	23	7	23
Ativação C (via Clássica)	+++	++	++++	-
Ativação C (via Alternativa)	+	+	+	+++
Ligação com FcR em Neutrófilos	+	+	+	+
Ligação com FcR em Macrófagos	+++	+	+++	-
Passagem pela Placenta	+++	+	+++	+++
Susceptibilidade à digestão proteolítica	+	+	++++	+

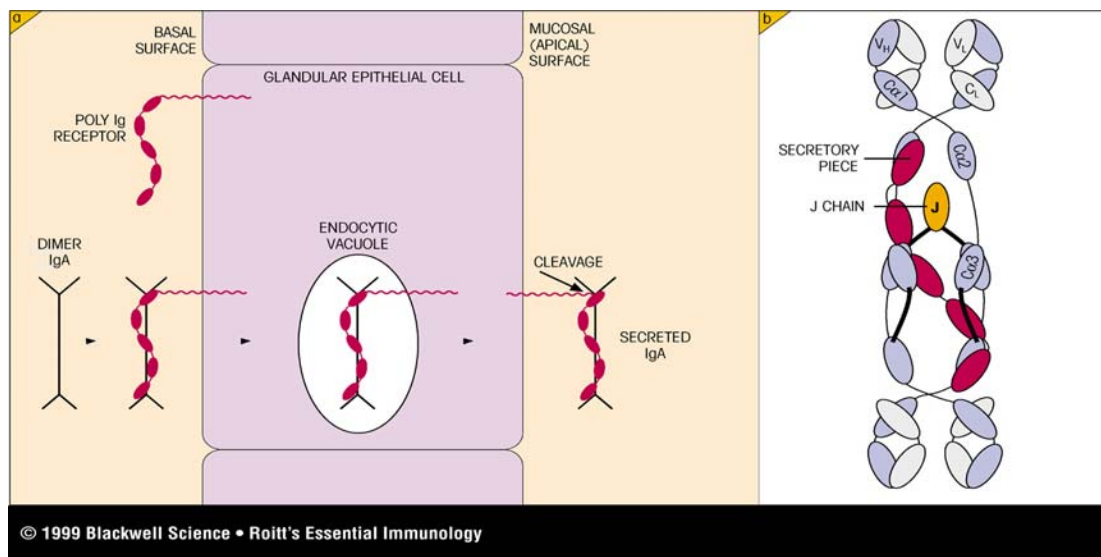
Cadeia J:

As formas secretadas de IgM e IgA geralmente na forma de polímeros da unidade básica de quatro cadeias, que incluem um peptídeo adicional denominado cadeia J. Tal cadeia é uma pequena proteína que do ponto de vista estrutural não está relacionada com as cadeias pesadas e leves, mas que é sintetizada por todos os plasmócitos que secretam imunoglobulinas poliméricas. Sua função é facilitar a polimerização correta.

Componente secretor:

Glicopeptídeo que se associa exclusivamente ao IgA (na maioria das vezes através de forças não covalentes) nas secreções do organismo. Não exibe nenhuma semelhança apreciável com a cadeia J ou com qualquer polipeptídeo das Imunoglobulinas.

Não é sintetizado por linfócitos, mas sim pelas células epiteliais da mucosa situadas sobre as placas de Peyer e em outros tecidos linfóides submucosos. Estas células epiteliais captam a IgA secretada pelas células linfóides, ligam-na ao componente secretor e transportam o complexo através da barreira epitelial.



A figura ao lado mostra a IgA atravessando a mucosa e recebendo a peça secretora.

8. Questões para estudo

Explique a especificidade das imunoglobulinas.

1. Explique a heterogeneidade dos anticorpos.

2. Faça um esquema do que seria a produção de imunoglobulinas.

3. Como a produção de anticorpos poderia causar a infertilidade de uma mulher?

A partir do conhecimento adquirido responda: Qual o papel das imunoglobulinas na resposta imune primária e secundária?

9. Bibliografia:

Básica :

- www.roitt.com
- MEDICAL IMMUNOLOGY, 9ª Edição Daniel P. Stites, Abba I, Terr, Tristram G. Parslow

Avançada :

- <http://www.med.sc.edu:85/mayer/IgStruct2000.htm>