

IMUNOGLOBULINAS – ESTRUTURA E FUNÇÃO

I. DEFINIÇÃO

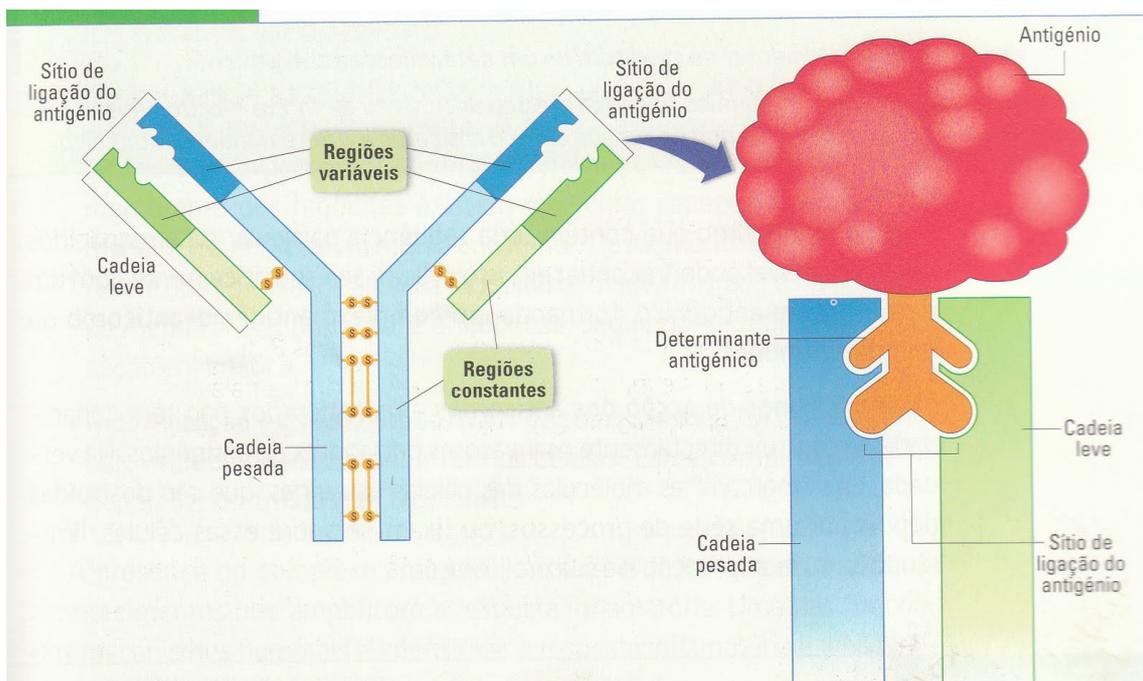
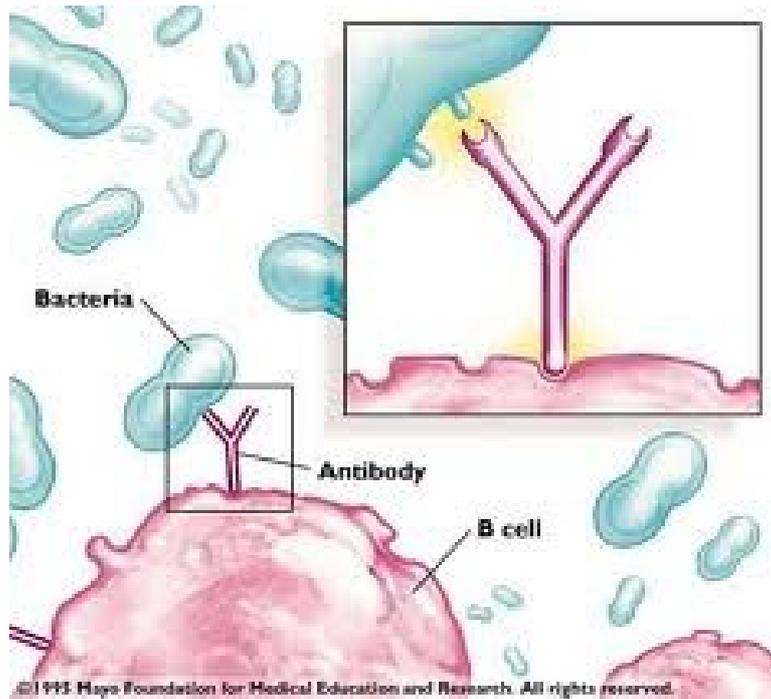
Imunoglobulinas (Ig)

Moléculas de glicoproteína que são produzidas pelos plasmócitos em resposta a um antígeno e que funcionam como anticorpos. As imunoglobulinas derivam seu nome da descoberta de que elas migram com as proteínas globulares quando soro contendo anticorpos é colocado em um campo elétrico.

II. FUNÇÕES GERAIS DAS IMUNOGLOBULINAS

A. Ligação a antígeno

Imunoglobulinas se ligam especificamente a um ou a alguns antígenos proximalmente relacionados. Cada imunoglobulina na verdade liga-se a um determinante antigênico específico.



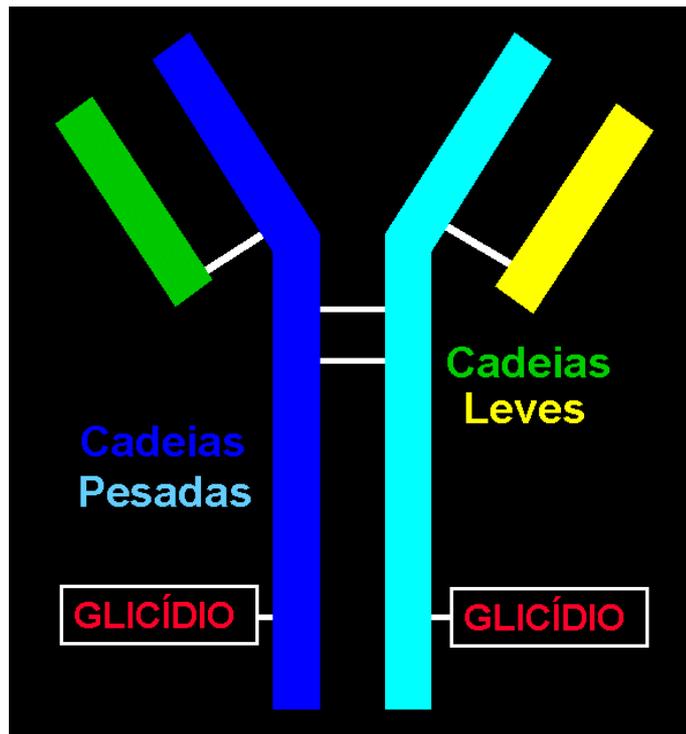
Ligação a antígeno pelos anticorpos é a função primária dos anticorpos e pode resultar em proteção do hospedeiro.

III. ESTRUTURA BÁSICA DAS IMUNOGLOBULINAS

Embora diferentes imunoglobulinas possam diferir estruturalmente elas são todas construídas a partir das mesmas unidades básicas.

A. Cadeias leves e Pesadas

Todas as imunoglobulinas têm uma estrutura de quatro cadeias como unidade básica. Elas são compostas de duas cadeias leves idênticas (23kD) e duas cadeias pesadas idênticas (50-70kD).



B. Pontes dissulfeto

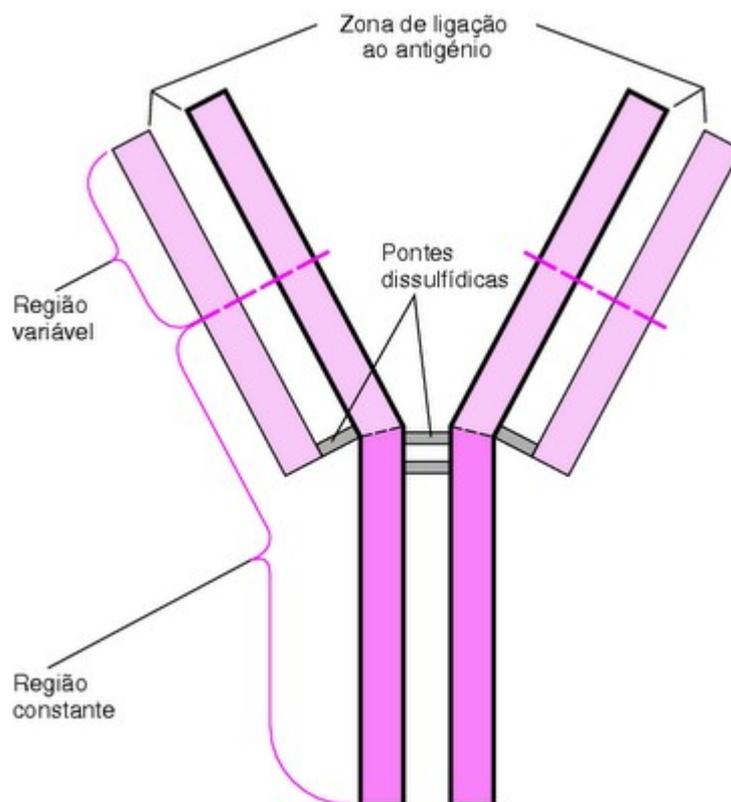
1. Pontes dissulfeto intercadeia – As cadeias pesada e leve e as duas cadeias pesadas são mantidas juntas por pontes dissulfeto intercadeia. O número de pontes dissulfeto varia entre as diferentes moléculas de imunoglobulinas.

2. Pontes dissulfeto intracadeia – Dentro de cada uma das cadeias polipeptídicas há também pontes dissulfeto intracadeia.

C. Regiões Variáveis (V) e Constantes (C)

Depois que as sequências de aminoácidos de muitas cadeias pesadas e leves diferentes foram comparadas, ficou claro que ambas as cadeias pesadas e leves poderiam ser divididas em duas regiões baseando-se na variabilidade da sequência de aminoácidos. Elas são:

1. Cadeia leve - V_L (110 aminoácidos) e C_L (110 aminoácidos)
2. Cadeia Pesada - V_H (110 aminoácidos) e C_H (330-440 aminoácidos)



D. Região da dobradiça

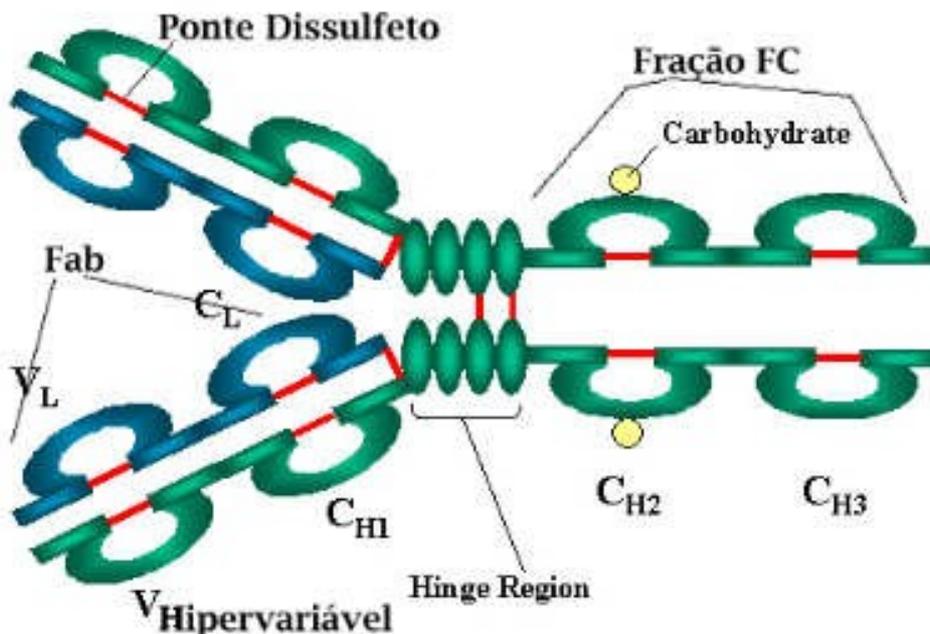
Esta é a região com a qual os braços da molécula de anticorpo formam um Y. É chamada de região da dobradiça porque há uma flexibilidade na molécula nesse ponto.

E. Domínios

Imagens tridimensionais da molécula de imunoglobulina mostram que ela não é reta. Ao contrário, ela é dobrada em regiões globulares, cada uma das quais contém uma ponte dissulfeto intracadeia. Essas regiões são chamadas domínios.

1. Domínios de Cadeia Leve - V_L e C_L

2. Domínios de Cadeia Pesada - V_H , $C_{H1} - C_{H3}$ (ou C_{H4})



F. Oligosacarídeos

Carboidratos são acoplados ao domínio C_{H2} na maioria das imunoglobulinas. Entretanto, em alguns casos carboidratos podem também serem acoplados em outros locais.

IV. ESTRUTURA DA REGIÃO VARIÁVEL

A.Regões hipervariáveis (HVR) ou regiões determinadoras de complementaridade (CDR)

Comparações entre as sequências de aminoácidos das regiões variáveis das imunoglobulinas mostram que a maioria das variações reside em três regiões chamadas de regiões hipervariáveis ou regiões determinadoras de complementaridade.

Anticorpos com especificidades diferentes (*i.e.* diferentes sítios de combinação) têm diferentes regiões determinadoras de complementaridade, enquanto que anticorpos de exatamente mesma especificidade têm

regiões determinadoras de complementariedade idênticas (*i.e.* CDR é o sítio de combinação do anticorpo).

Regiões determinadoras de complementariedade são encontradas em ambas as cadeias H e L.

Fragmentos de imunoglobulina: Relações Estrutura/Função

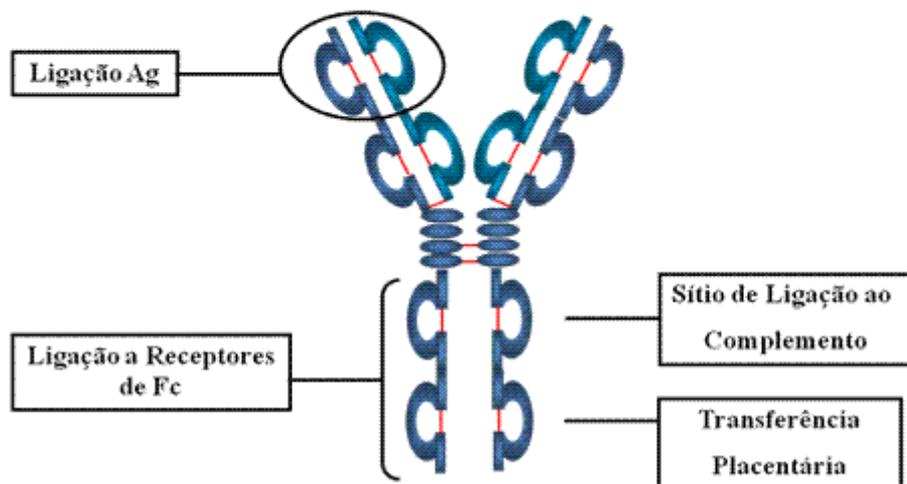
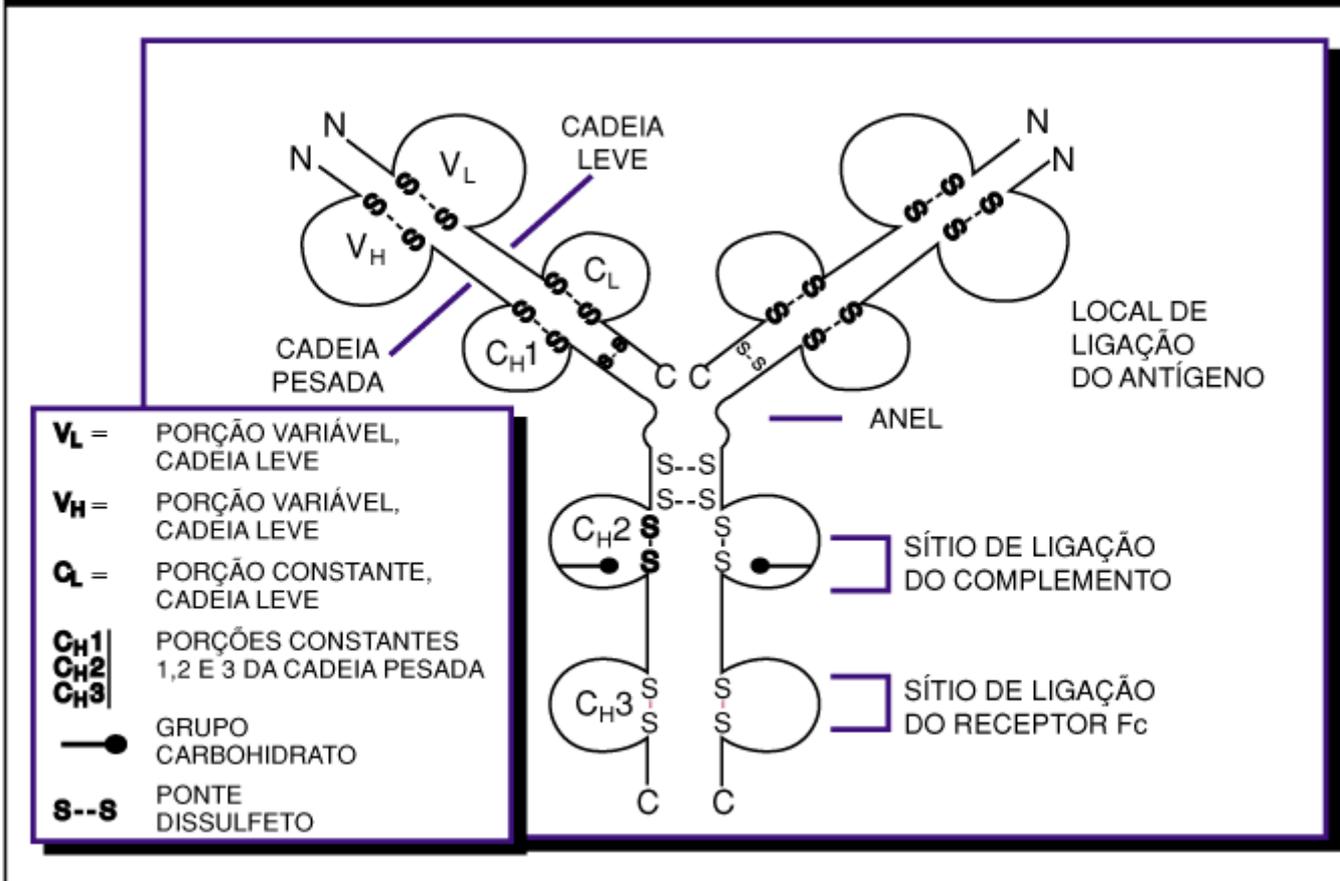


Figura 4: Estrutura de uma imunoglobulina



Fonte: ABRAS et al, 1994

V. FRAGMENTOS DE IMUNOGLOBULINA: RELAÇÕES ESTRUTURA/FUNÇÃO

Fragmentos de imunoglobulinas produzidos por digestão proteolítica têm-se mostrado úteis na elucidação das relações de estrutura e função em imunoglobulinas.

A. Fab (*Fragment antigen binding*) Os braços da Imunoglobulina e constituem a região de ligação com o antígeno.

Digestão com papaína quebra a molécula de

imunoglobulina na região da dobradiça antes da ponte dissulfeto intercadeia.

Isso resulta na formação de dois fragmentos idênticos que contém a cadeia leve e os domínios V_H e C_{H1} da cadeia pesada.

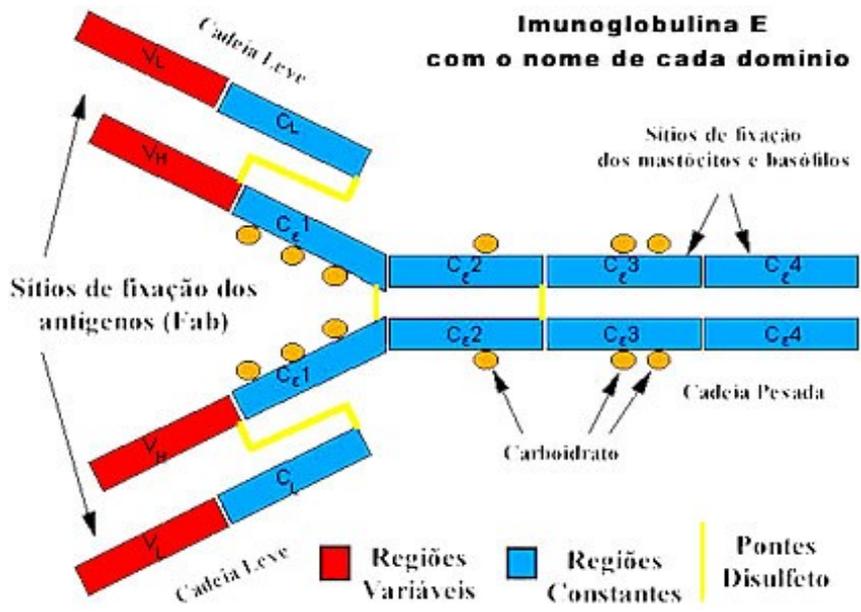
Ligação a antígeno – Esses fragmentos foram chamados de fragmentos Fab porque eles continham o sítio de ligação a antígenos do anticorpo.

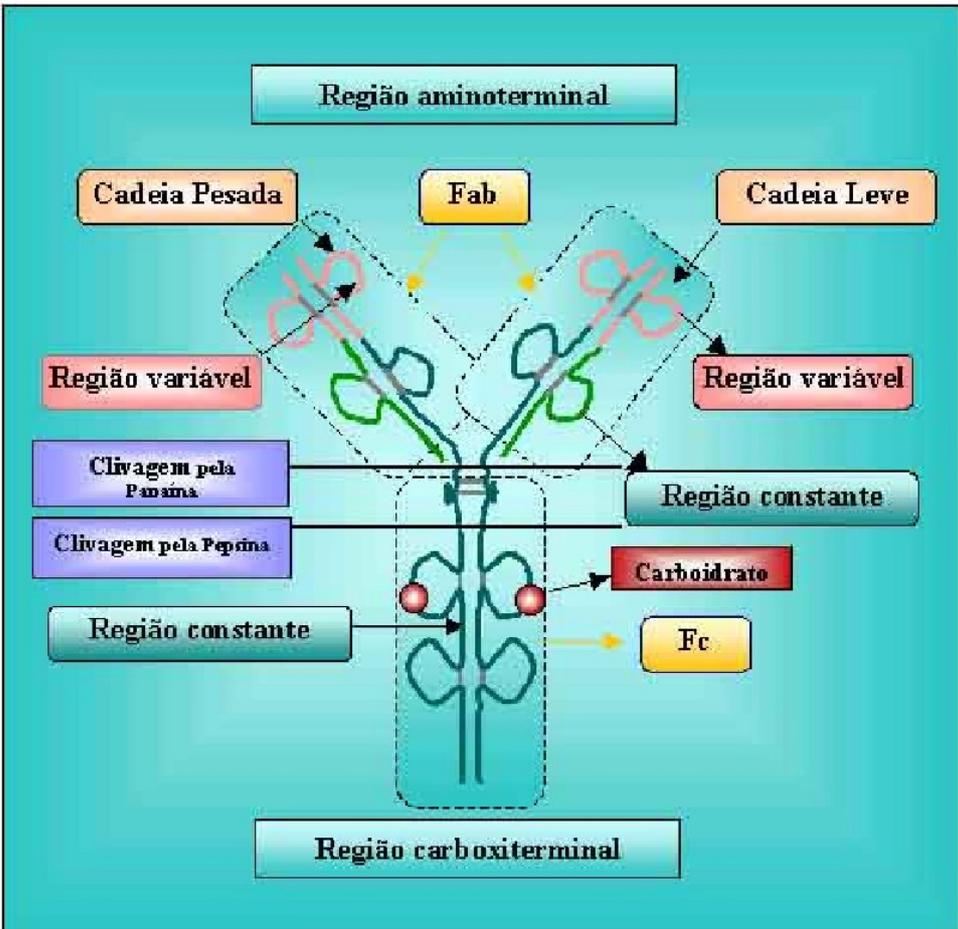
Cada fragmento Fab é monovalente enquanto que a molécula original era divalente. O sítio de combinação do anticorpo é criado tanto por V_H e V_L . Um anticorpo é capaz de se ligar a um determinante antigênico particular porque ele tem uma combinação particular de V_H e V_L . Combinações diferentes de V_H e V_L resultam em anticorpos capazes de se ligar a determinantes antigênicos diferentes.

B.Fc (*Fragment crystallizable*) A haste do Y é responsável pela atividade biológica dos anticorpos.

Digestão com papaína também produz um fragmento que contém o restante das duas cadeias pesadas, cada uma contendo um domínio C_{H2} e C_{H3} . Esse fragmento foi chamado Fc porque é facilmente cristalizado

Imunoglobulina E com o nome de cada domínio





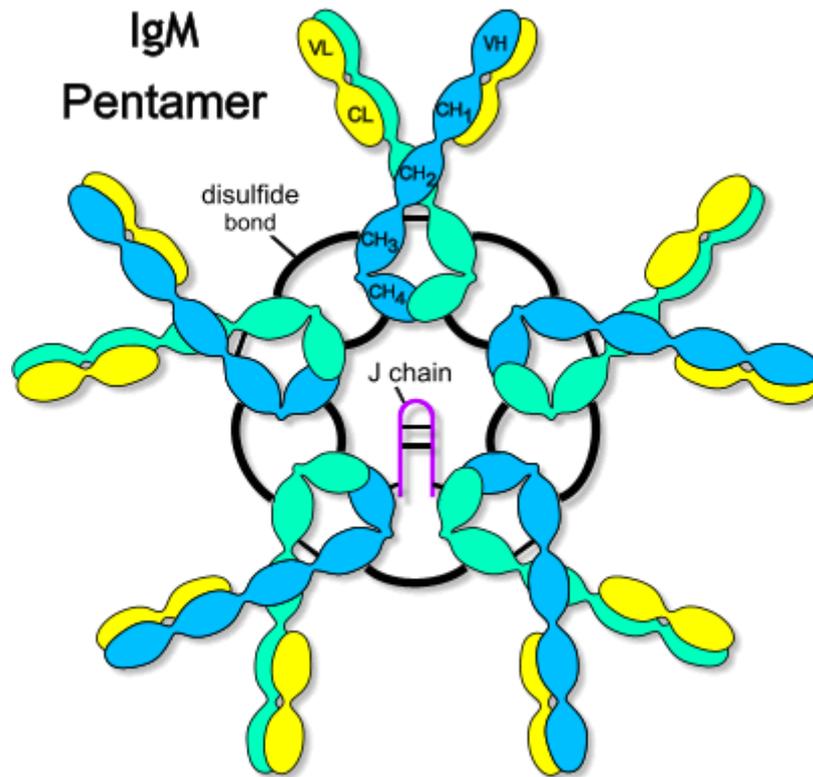
Classes de Imunoglobulinas

A classe de um anticorpo é definida pela estrutura de sua cadeia pesada, algumas das quais possuem vários subtipos, e esses determinam a atividade funcional de uma molécula de anticorpo.

As cinco classes principais de imunoglobulinas (Ig) são IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, designando-se suas cadeias pesadas pelas letras gregas minúsculas correspondentes m, d, g, a e e, respectivamente.

Essas imunoglobulinas diferem em tamanho, cargas elétricas, composição de aminoácidos e no conteúdo de carboidratos.

IgM -> é a primeira imunoglobulina a ser expressa na membrana do linfócito B durante seu desenvolvimento. Na membrana das células B, a **IgM** está na forma monomérica. O primeiro anticorpo produzido numa resposta imune primária é sempre IgM pentamérica.



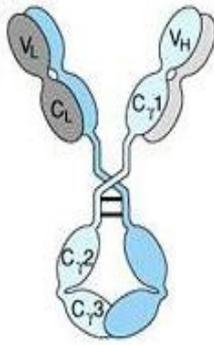
IgD -> perfaz menos de 1% do total de imunoglobulinas plasmáticas e a função biológica precisa dessa classe de imunoglobulina é ainda incerta. A **IgD** é co-expressa com a **IgM** na superfície de quase todas as células B maduras.

IgG -> é a imunoglobulina mais abundante no soro e está distribuída uniformemente entre os espaços intra e extravasculares. É o anticorpo mais importante da resposta imune secundária. Em humanos, as moléculas de **IgG** de todas as subclasses atravessam a barreira placentária e conferem um alto grau de imunidade passiva ao feto e ao recém-nascido.

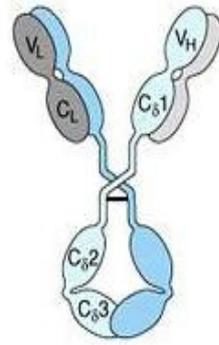
IgA-> é a imunoglobulina predominante nas secreções mucosserosas como saliva, colostro, leite e secreções traqueobronquiais e geniturinárias.

IgE -> é encontrada nas membranas superficiais dos mastócitos e basófilos em todos os indivíduos. Essa classe de imunoglobulina sensibiliza as células nas superfícies das mucosas conjuntiva, nasal e brônquica. A IgE pode, ainda ter papel importante na imunidade contra os helmintos, embora nos países desenvolvidos esteja mais comumente associada a reações alérgicas como asma e febre do feno.

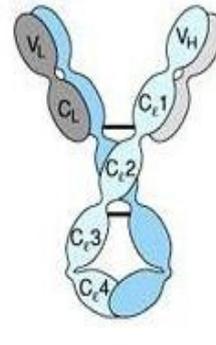
(a) IgG



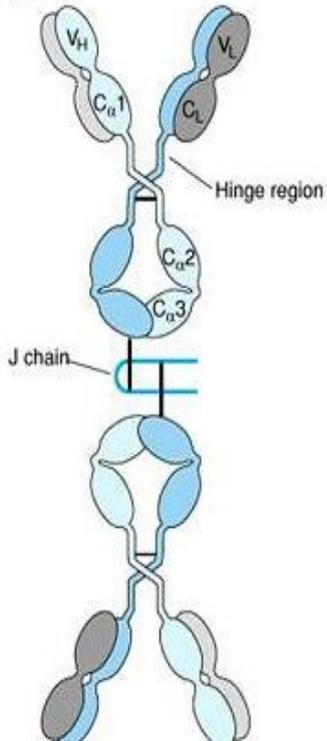
(b) IgD



(c) IgE



(d) IgA (dimer)



(e) IgM (pentamer)

