

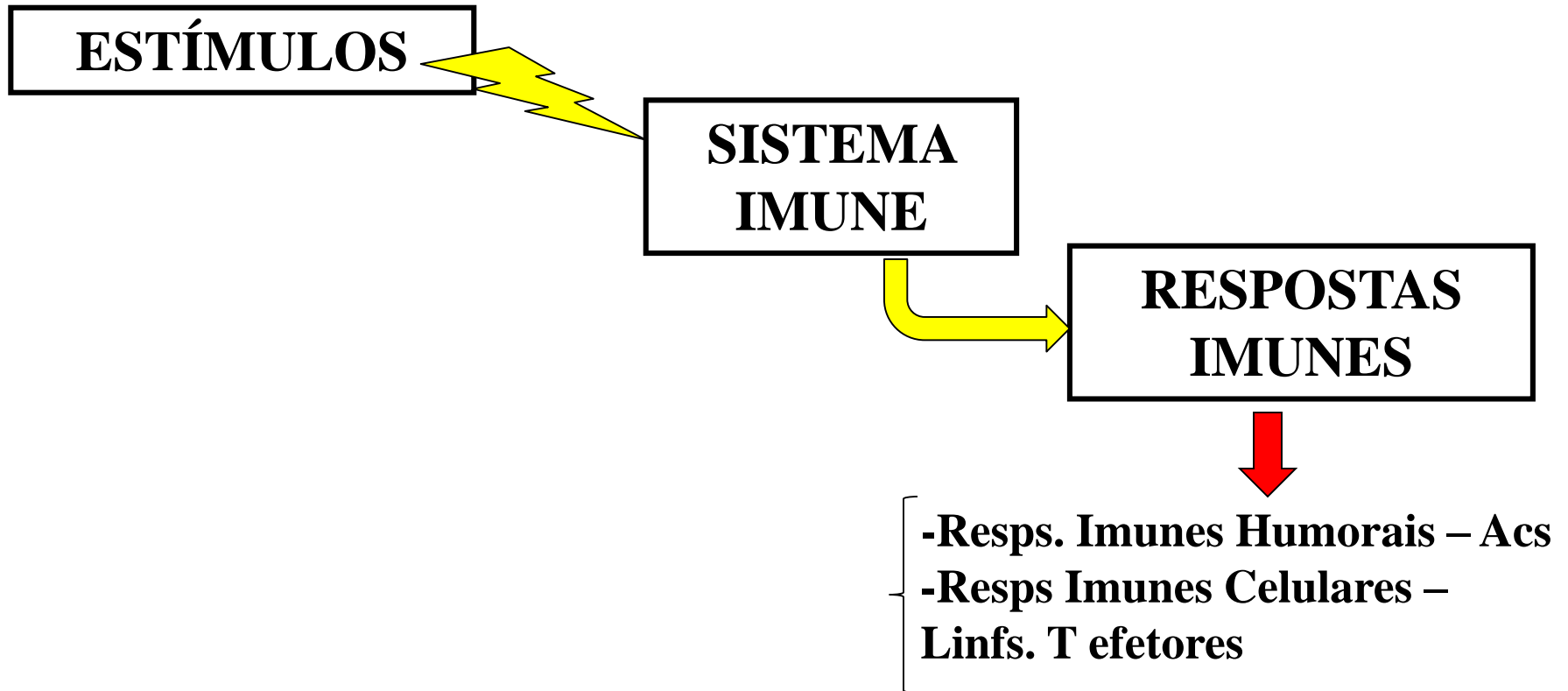
**Moléculas Reconhecidas
pelo Sistema Imune:-
PAMPS e Antígenos (Ag)**

PROPRIEDADES BÁSICAS DO SISTEMA IMUNE

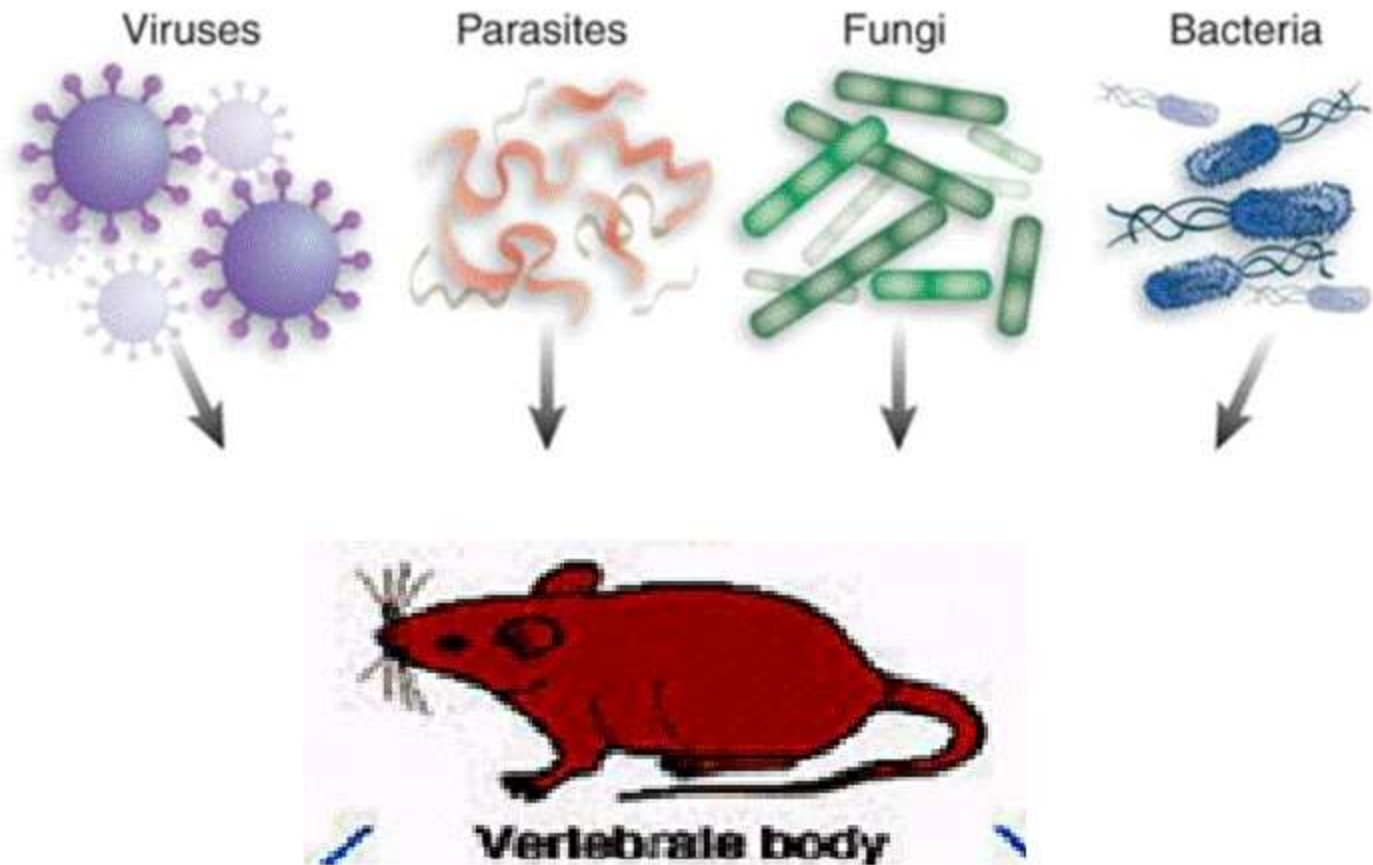
FUNÇÃO PRIMORDIAL DO SI:

Manter o Equilíbrio da **Composição Macromolecular Normal** de Organismos Vertebrados, através do RECONHECIMENTO e ELIMINAÇÃO de moléculas não próprias à composição normal do referido organismo.

O Fenômeno Básico na Ativação do Sistema Imune



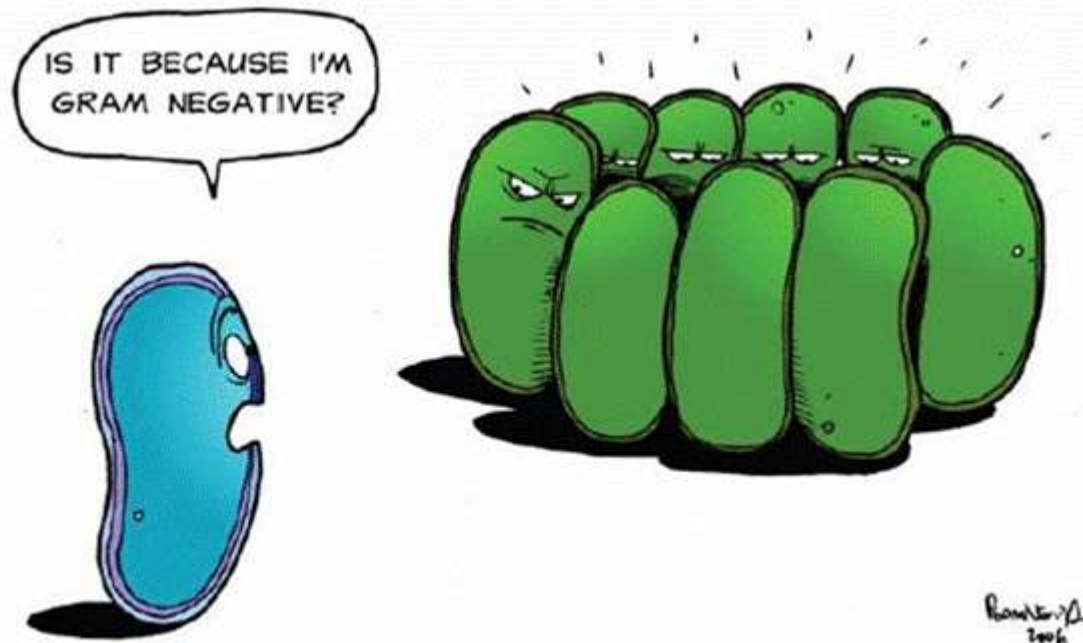
**O que e como o Sistema Imune
Reconhece os Estímulos
provenientes de Agentes Infecciosos
(Bactérias e Vírus) ???**



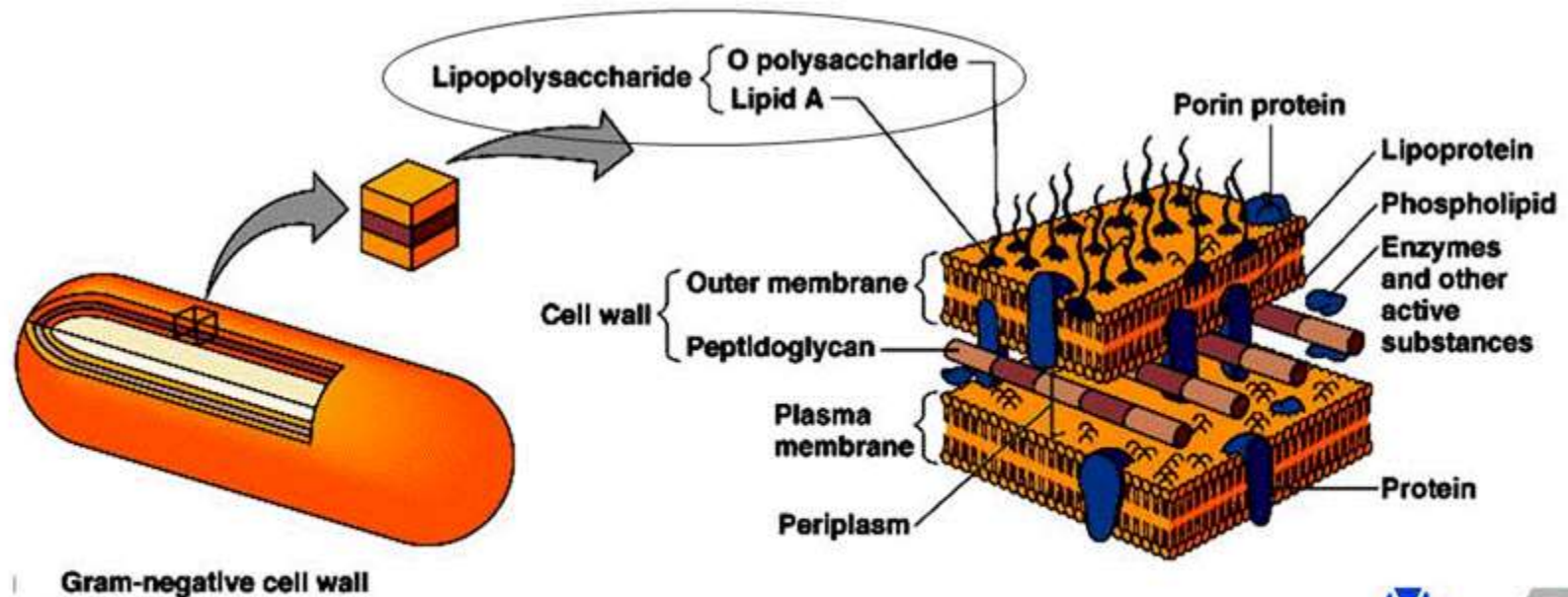
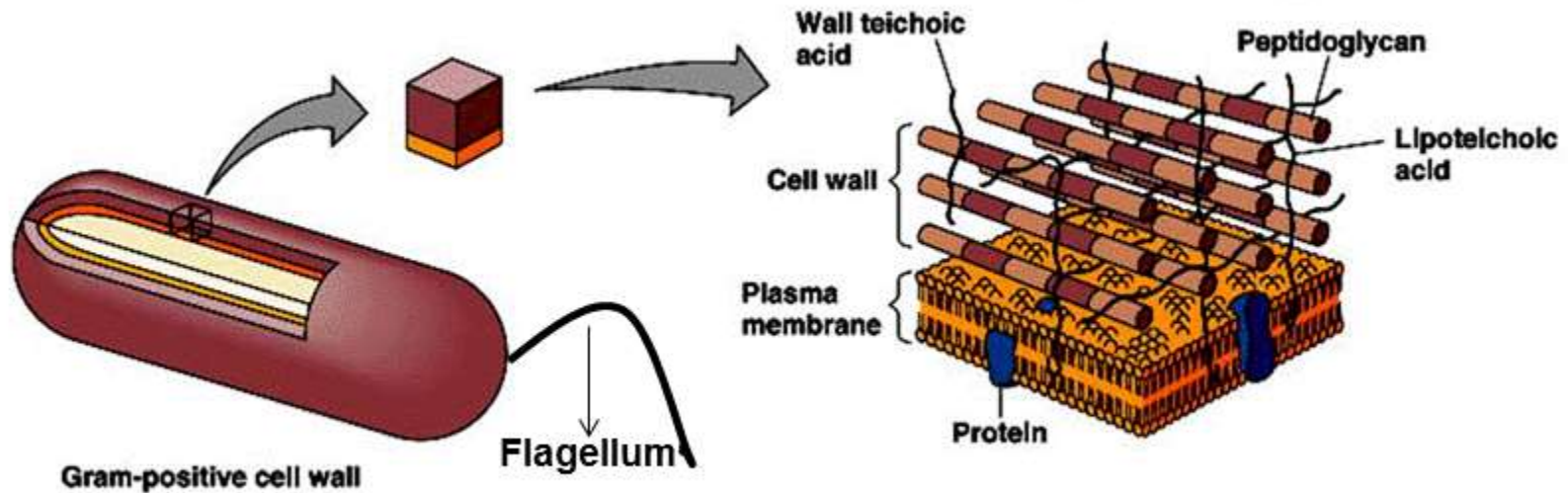
Como a imunidade inata reconhece os microrganismos?

PAMPs e PRRs

- Padrões Moleculares Associados a Patógeno – PAMPs.
 - Estruturas microbianas comuns.
 - Lipopolissacarídeo (LPS), ácido lipoteicóico, flagelina, dsRNA.

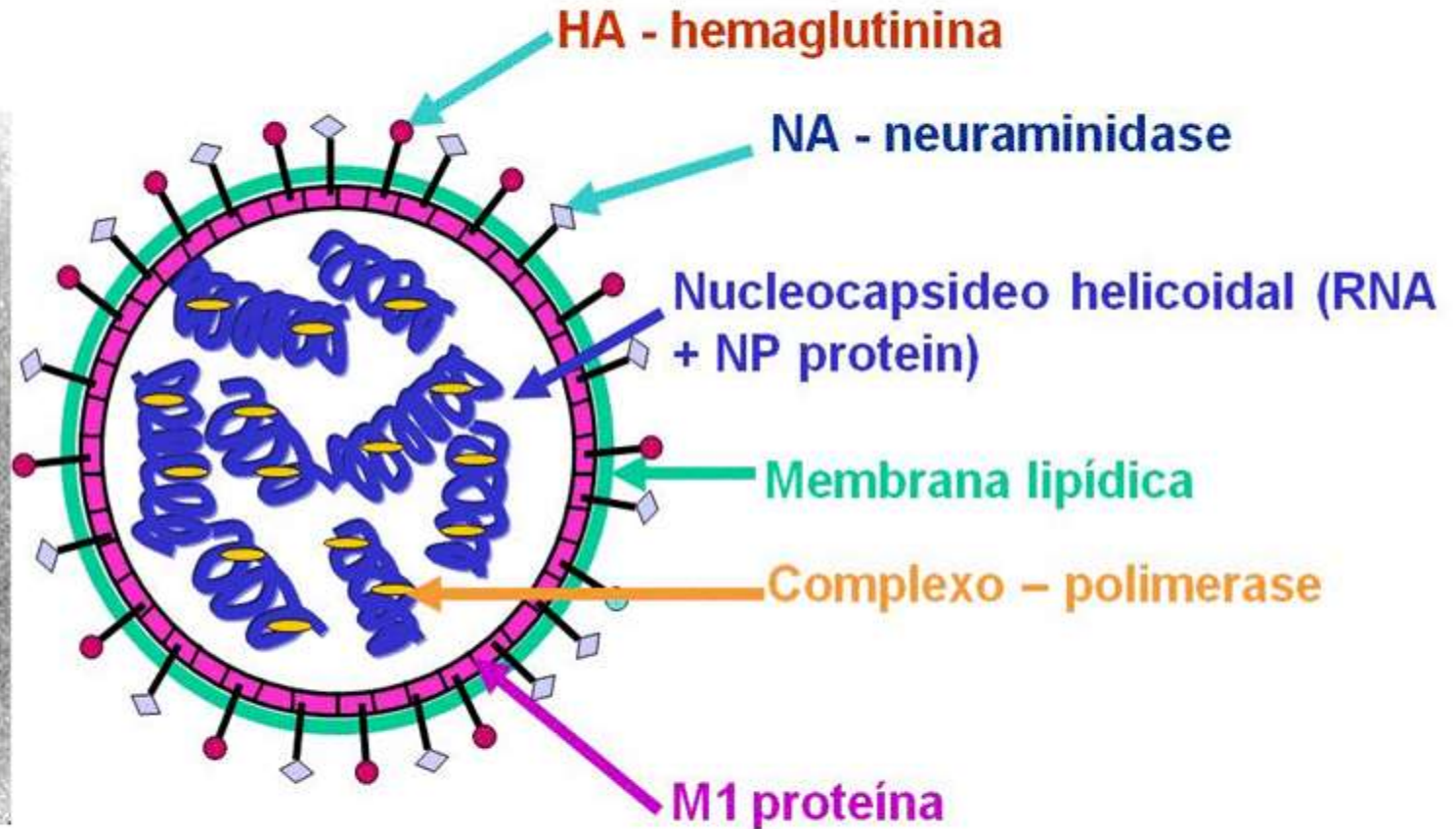
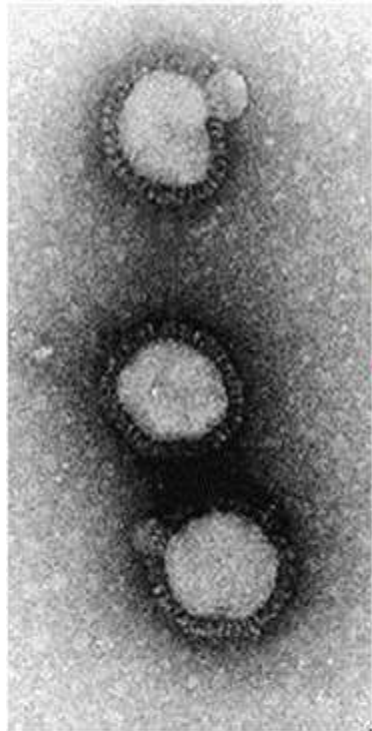


O que são e aonde estão os PAMPs e os Ags de Importância ???

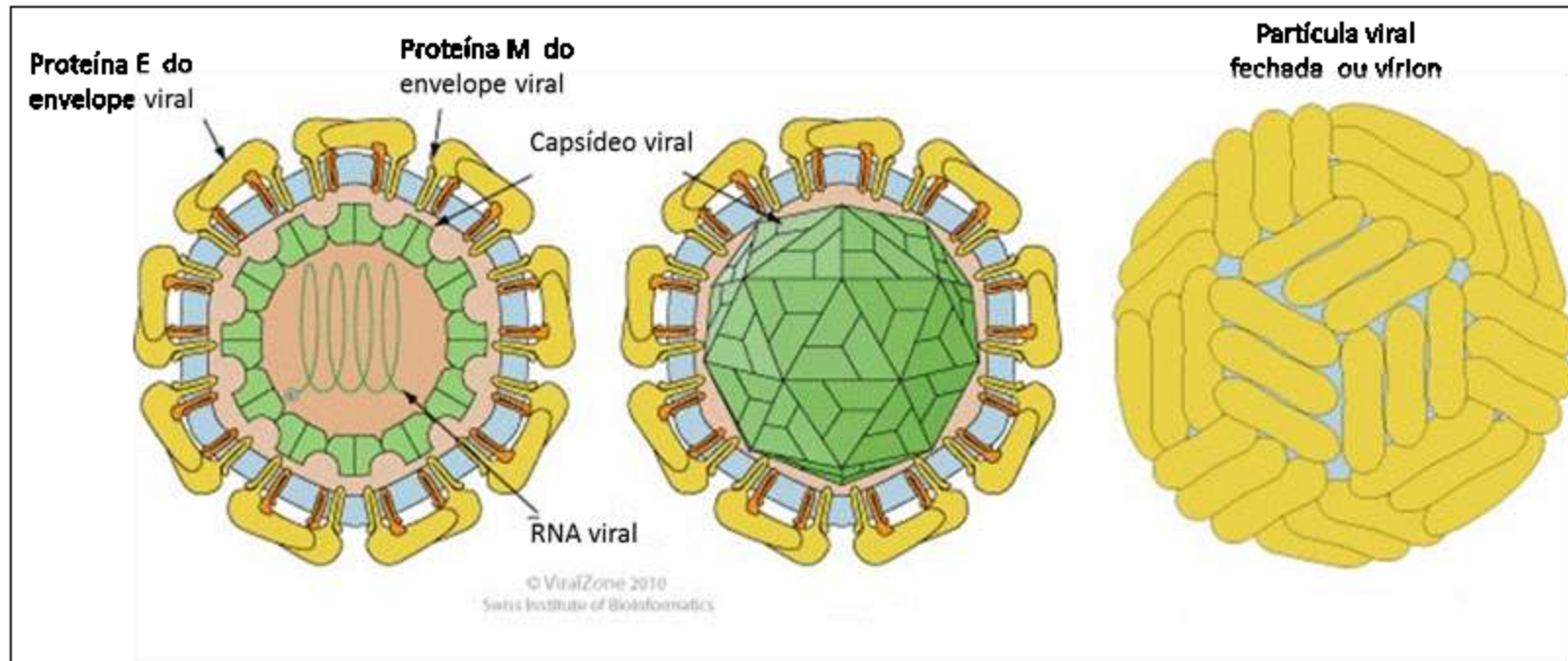
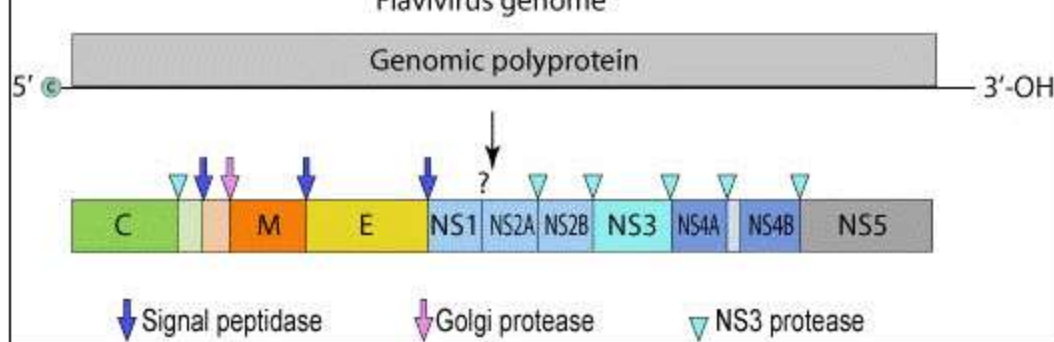


O que são e aonde estão os Ags de Importância ???

VÍRUS DA INFLUENZA



tipo A, B, C : NP, M1 proteína
sub-tipos: HA or NA proteína



Family: Flaviviridae

Genus: Flavivirus

Species: Zika virus

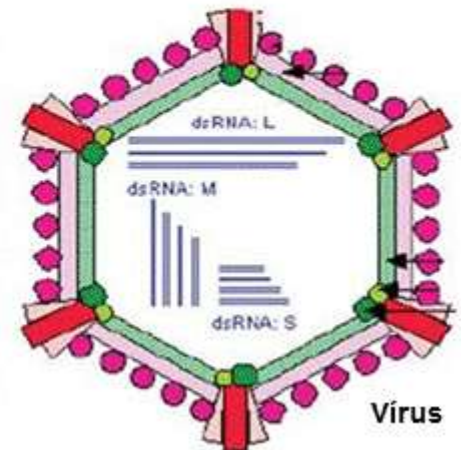
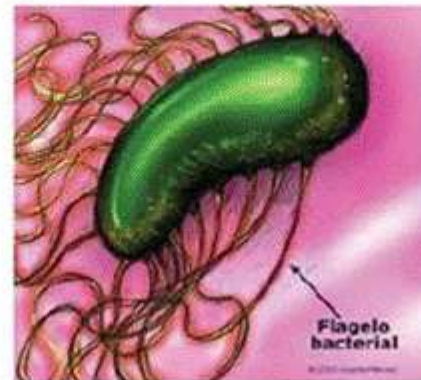
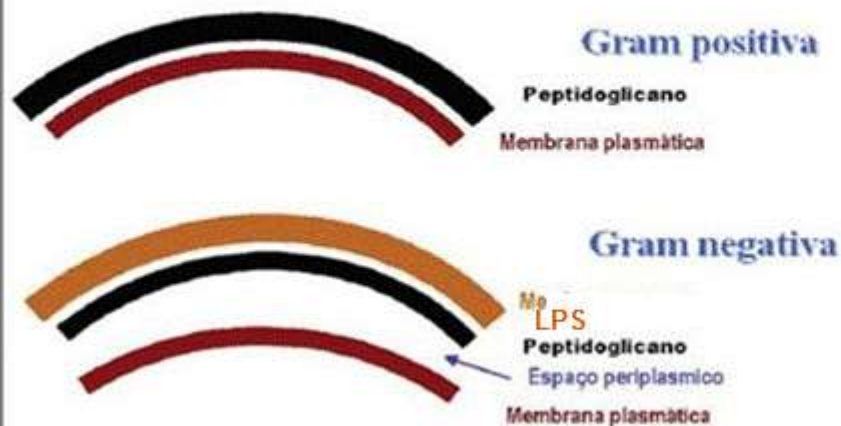
Structure of Zika Virus

Ags de Importância do ZIKA vírus

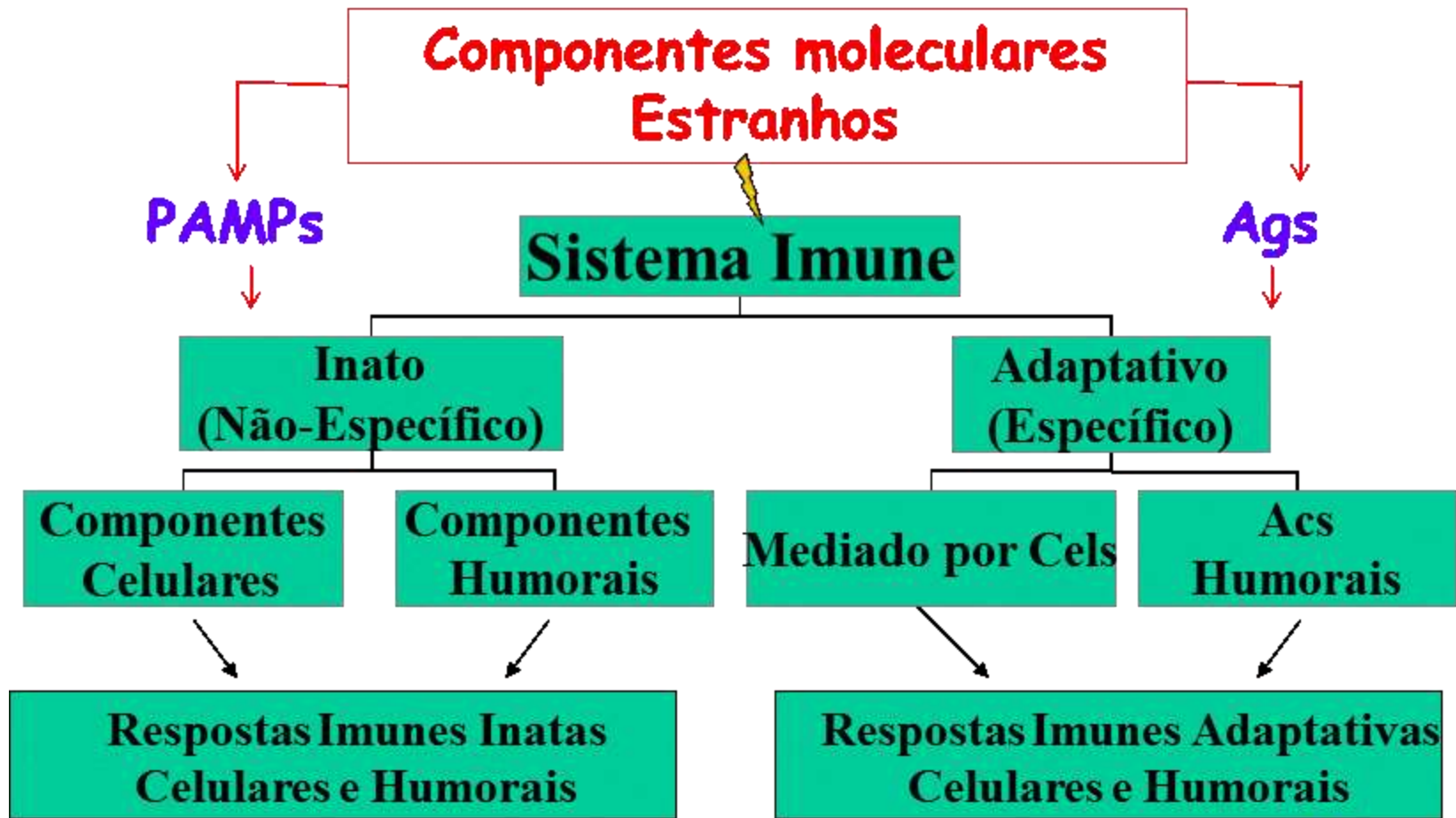
Componentes Moleculares de Microrganismos Reconhecidos pelas Respostas Imunes Inatas

PAMPs e PRRs

- Padrões Moleculares Associados a Patógeno – PAMPs.
 - Estruturas microbianas comuns.
 - Lipopolissacarídeo (LPS), ácido lipoteicóico, flagelina, dsRNA.

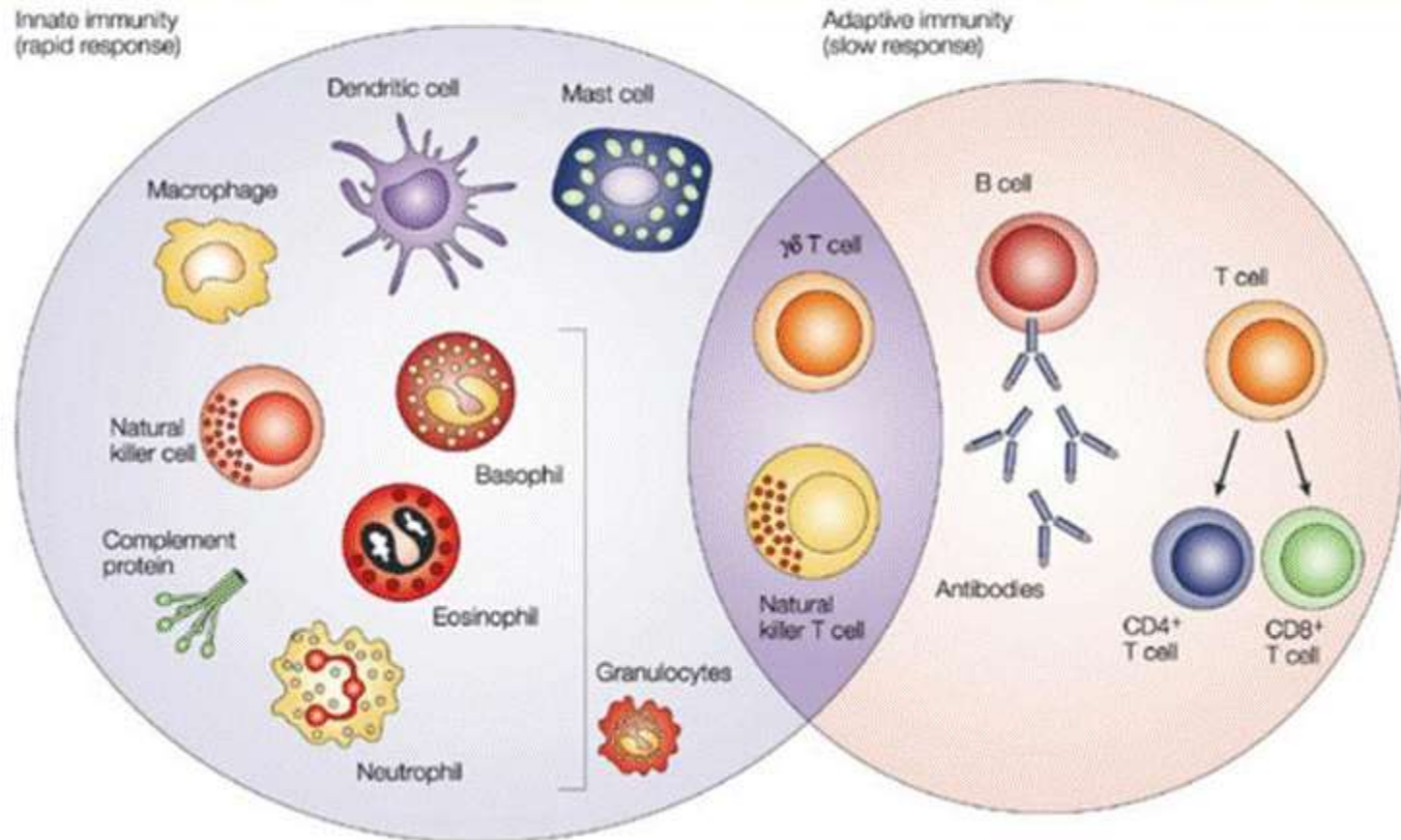


Visão Geral da Organização e do Funcionamento do Sistema Imune



Componentes Celulares e Moleculares dos Sistemas Imune Inato e Adaptativo

Sistema imune inato x adaptativo



Determinantes Moleculares Reconhecidos pelo Sistema Imune Inato

- Sistema Imune Inato – Padrões Moleculares Amplos
 - Reage com uma variedade de Patógenos
- **PAMPs – Pathogen Associated Molecular Patterns (Agentes Infeciosos / Microrganismos da Microbiota Normal)**
- **PRRs – Pattern Recognition Receptors [Receptores presentes na membrana de Cels. Fagocíticas, ou Cels. Apresentadoras de Ags do SI do organismo hospedeiro, ou em fatores solúveis presentes nos fluidos biológicos – plasma sanguíneo, linfa, líquido intersticial)**

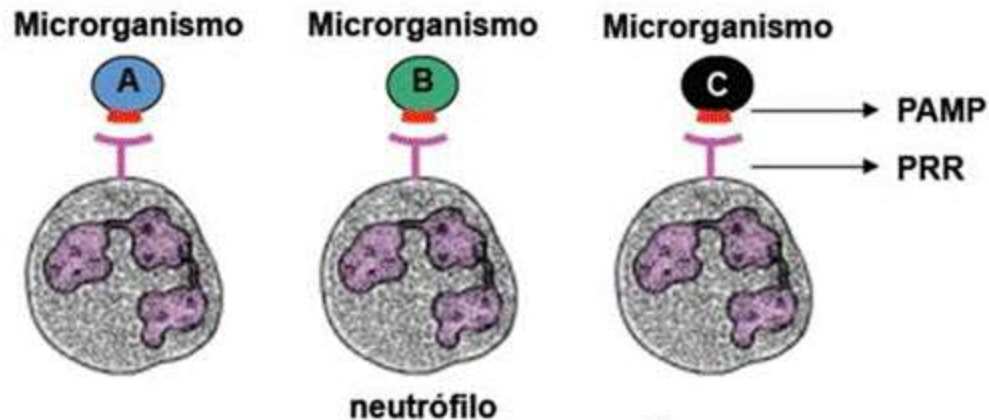
**RECONHECIMENTO DOS
PAMPs PELOS PRRs
HUMORAIS E CELULARES DO
SISTEMA IMUNE INATO**

PAMPs e PRRs

- Padrões Moleculares Associados a Patógeno – PAMPs.
 - Estruturas microbianas comuns.
 - Lipopolissacarídeo (LPS), ácido lipoteicóico, flagelina, dsRNA.
- Receptores de Reconhecimento de Padrão – PRRs.
 - TLRs (Toll-like), NLRs (Nod-like), RLRs (RIG-1-like).

transmembrânico

citoplasmáticos



Mecanismos das RIs inatas ativados pela interação de PAMPs com PRRs

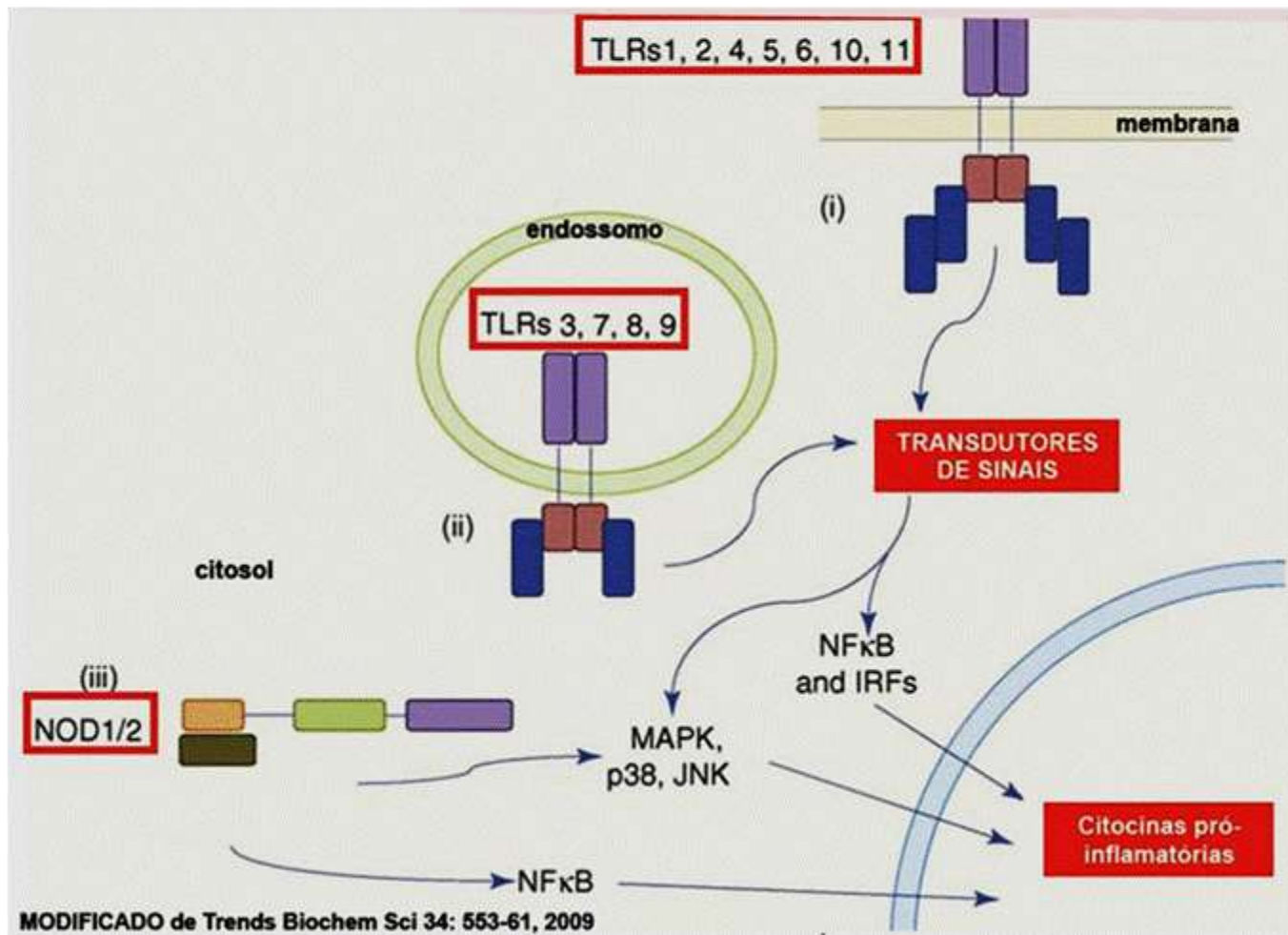


Tabela 1 Exemplos de padrões moleculares associados a patógenos e seus receptores

PAMP	PRR	Conseqüências Biológicas da Interação
Componentes da parede celular microbiana	Complemento	Opsonização, Ativação do complemento
Carboidratos contendo manose	Proteínas ligadoras de manose	Opsonização Ativação do complemento
Poliânions	Receptores scavenger	Fagocitose
Lipoproteínas de bactéria Gram+ Componentes de parede celular de leveduras	TLR-2 (Receptor tipo toll-2)	Ativação de macrófago, secreção de citocinas inflamatórias
RNA de fita dupla	TLR-3	Produção de interferon (antiviral)
LPS (lipopolissacarídeo de bactéria Gram negativa)	TLR-4	Ativação de macrófago, secreção de citocinas inflamatórias
Flagelina (flagelo bacteriano)	TLR-5	Ativação de macrófago, secreção de citocinas inflamatórias
RNA viral de fita simples rico em U	TLR-7	Produção de interferon (antiviral)
DNA contendo CpG	TLR-9	Ativação de macrófago, secreção de citocinas inflamatórias

**RECONHECIMENTO DE
ANTÍGENOS PELOS
LINFÓCITOS B e T – NO
SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO**

CARACTERÍSTICAS FUNDAMENTAIS das RIs ADQUIRIDAS

•RECONHECIMENTO: ★

BCR, TCR, MHC-I / II

•ESPECIFICIDADE: ★

Sítios Combinatórios (BCR/TCR) x Epítopos (Ags)

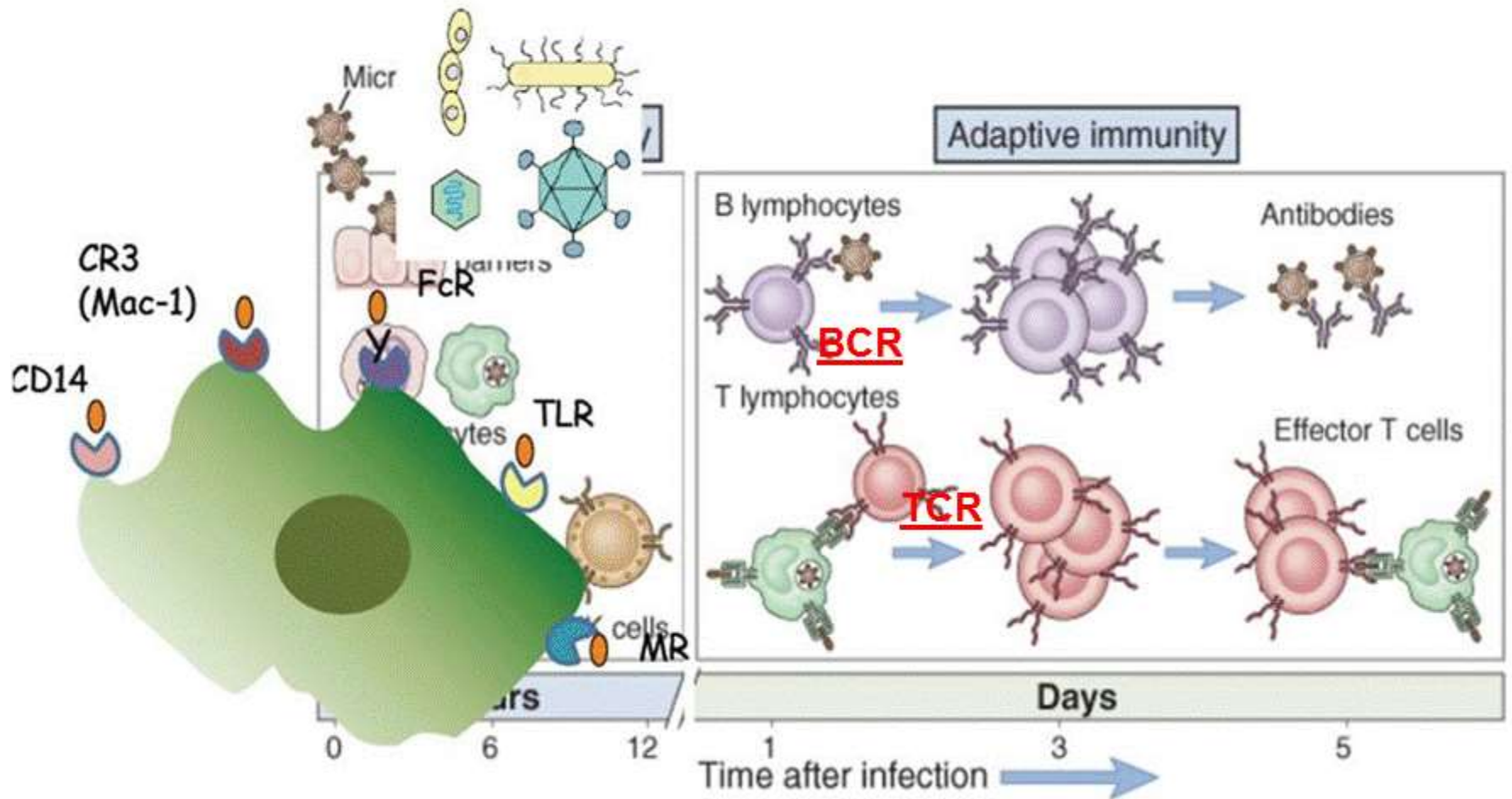
•MEMÓRIA: ★

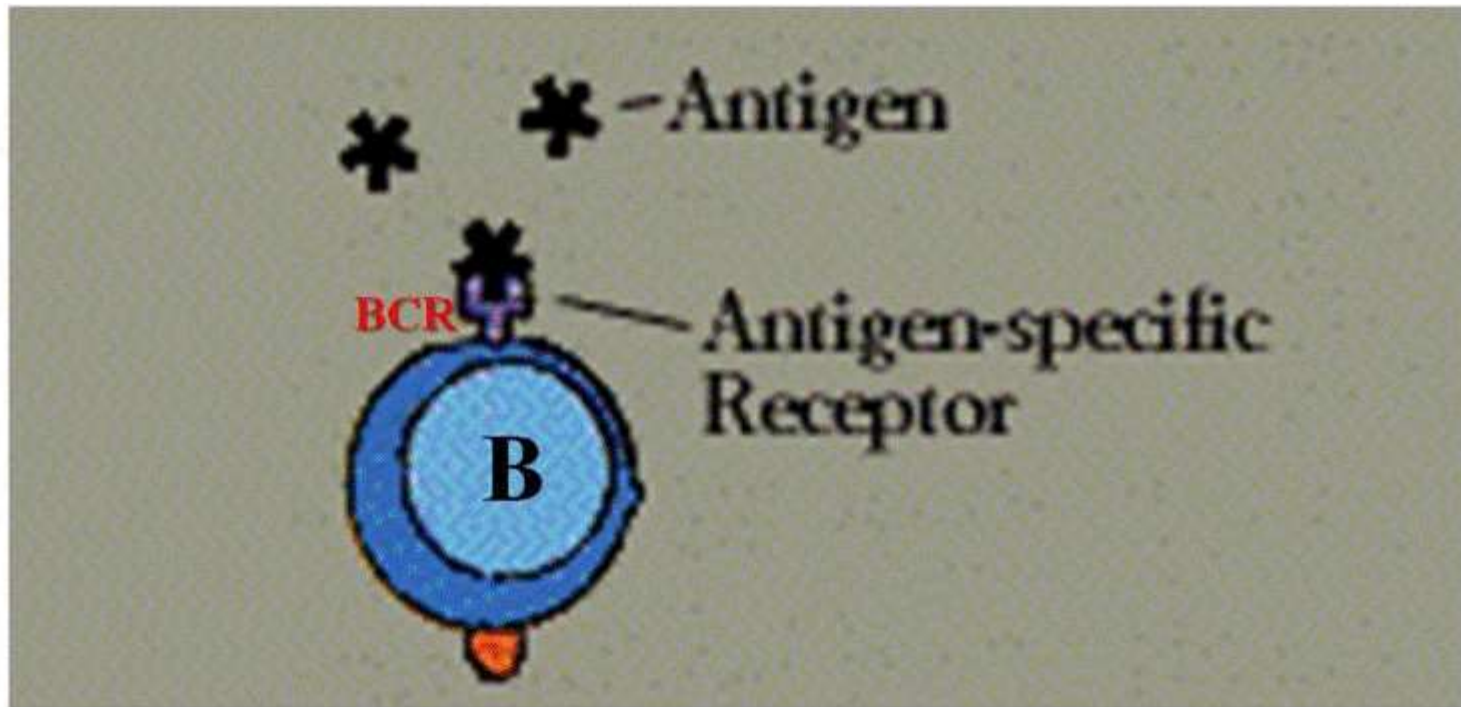
Expansão e Diferenciação de Clones Respondedores
c/ BCRs/TCRs Epítipo-Específicos

Determinantes Moleculares Reconhecidos pelo Sistema Imune Adaptativo

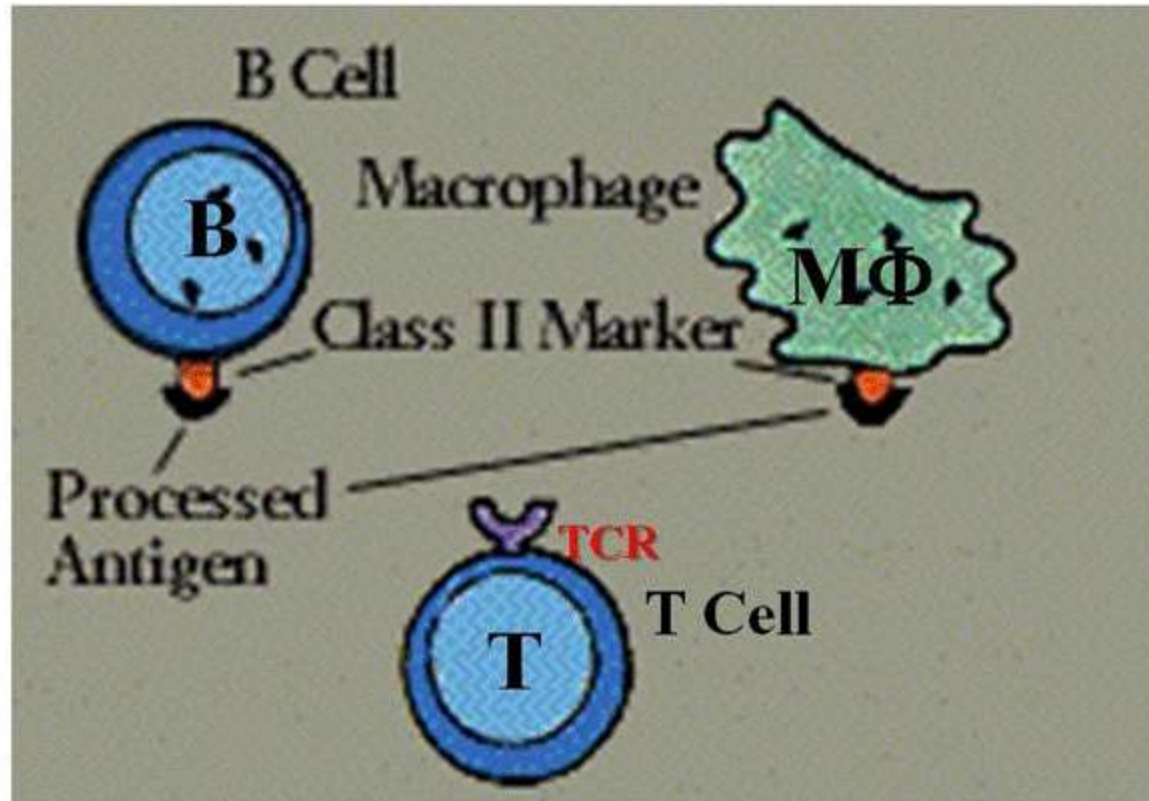
- Sistema Imune Adaptivo (Adquirido / Específico) – **Determinantes Específicos (EPÍTOPOS)** → **ANTÍGENOS**
 - Reage com um patógeno específico
 - Linfócitos B = **BCR** (Receptor p/ Reconhecimento Ag)
 - Linfócitos T = **TCR** (Receptor p/ Reconhecimento Ag)

Imunidade Inata X Adaptativa





O receptor de antígenos do Linfócito B (BCR), ou seja uma imunoglobulina, reconhece o antígeno na sua forma natural



O receptor do Linfócito Th (TCR) reconhece um fragmento do antígeno que foi processado e apresentado associado ao MHC-II

Ags:- Conceitos Importantes

- Natureza Química dos Ags
- Immunogenicidade
- Antigenicidade
- Haptenos
- Epitopos ou Determinantes Antigênicos
- Bases Químicas da Especificidade na Interação de Ags com o SI.

Natureza Química dos Antígenos

- Proteínas***
- Polissacarídeos**
- Ácidos Nucleícos(*)
- Lipídeos*
 - Alguns glicolipídeos e fosfolipídeos podem ser imunogênicos para as cels. T e induzem uma resposta imune cito-mediada

ANTIGENICIDADE E IMUNOGENICIDADE

- **Imunogenicidade** : Capacidade que um Antígeno tem de induzir e reagir com os produtos de uma resposta imunológica imunógeno .
- **Antigenicidade** : Capacidade que um Antígeno tem de se ligar (combinar) aos componentes do sistema Imune (*Anticorpos)

ANTÍGENOS E IMUNOGENICIDADE

Haptenos:- são Ags incompletos. Eles têm antigenicidade, mas não têm imunogenicidade

TABLE 2-3. Selected Low-Molecular-Weight Antigens and Haptens

Haptens	Molecular Weight
Penicillin	320
Aspirin	180
Methyldopa	211
Urushiols (poison ivy)	211–290
Gentamicin	700
Antigens	Molecular Weight
Oxytocin	1000
Vasopressin	1000
Gastrin	1800
Calcitonin	3600
Insulin	6000
Haptoglobin	9000

O que são Epítopos?

Os epítopos são as sequências específicas de uma molécula de antígeno que são reconhecidas pelos componentes da resposta imunitária (BCR; TCR e Acs)

Existem três tipos de epítopos quanto à forma de interação com o Sistema Imune:-

- **Epítopos de Cels B (linfócitos B) que são reconhecidos por BCR e anticorpos.**
- **Epítopos de Cels. T-helper (linfócitos Th) que são reconhecidos em conjunto com o MHC-II pelo TCR das células T-helper**
- **Epitopos de CTLs (linfócitos Tc) que são reconhecidos em conjunto com o MHC-I pelo TCR dos linfócitos T citotóxicos**

Influência de Fatores do Ag sobre a Imunogenicidade

- Estranheza à Composição Molecular Normal de um organismo vertebrado
- Tamanho
- Composição Química
- Forma Física
- Degradabilidade / Digestibilidade Intra-Celular
 - Processamento de Ag por “Ag Presenting Cells” (APC)

Influência de Fatores do Ag sobre a Immunogenicidade

ESTRANHEZA

- **Grau de imunogenicidade: (\neq filogenética)**

**Ags autólogos: mesmo indivíduo (Auto-
imunidade; auto-transplantes)**

Ags singênicos: indiv. genet. idênticos

Ags alogênicos: indiv. \neq s geneticamente

Ags xenogênicos: indiv. espécies \neq s



Aumento da Imunogenicidade

Influência de Fatores do Ag sobre a Immunogenicidade

- **Tamanho:-** quanto maior o Ag, maior imunogenicidade

- **Forma Física:**
 - { Solúvel / Particulado
 - { Nativo / Desnaturado



**Aumento da
Imunogenicidade**

PESO MOLECULAR

Tamanho da molécula

< 1.000 Da: Não imunogênicas

1.000 e 6.000 Da pode ser imunogênica

**> 6.000 Da são imunogênicas e
mais facilmente fagocitadas**

Aumento da Imunogenicidade

TABLE 2-2. Relationship of Molecular Size to Immunogenicity

Molecule	Size (kDa)	Relative Immunogenicity
Hemocyanin	1000	++++
Gamma globulin	160	+++
Diphtheria toxoid	58	++
Insulin	6	+
Vasopressin	1	+/-
Aspirin	0.18	-

Influência de Fatores do Ag sobre a Immunogenicidade

- Composição Química → Proteínas
 - Estrutura Primária → Determinantes Sequenciais
 - Estrutura Secundária
 - Estrutura Terciária
 - Estrutura Quaternária
- Determinantes Conformacionais

Influência de Fatores do Ag sobre a Imunogenicidade - Org. Vertebrado

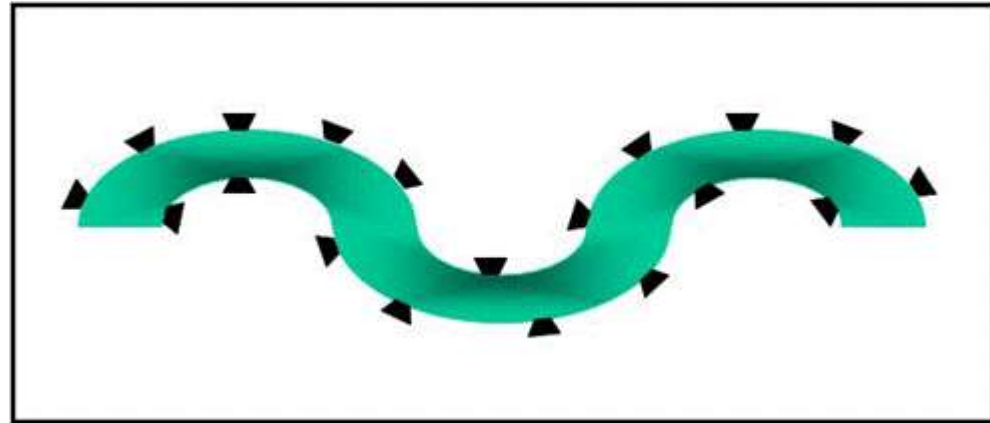
- Genética
 - Espécie Animal
 - Indivíduos
 - Indivíduos Respondedores vs Não-respondedores
- Idade
 - Indivíduos muito novos (neonatos) ou muito velhos tendem a desenvolver respostas imunes mais reduzidas

Influência de Fatores do Ag sobre a Imunogenicidade - Formas de Administração do Ag

- Dose
- Via de administração: Por Ex:
 - Intra-Dérmica > Subcutânea \cong Intra-Muscular > Intravenosa > Intragástrica
- Uso de Adjuvante
 - Substâncias que aumentam, de forma não específica, as respostas imunes para os Ags aos quais eles estiverem associados.

Tipos de Antígenos T-independentes

- Definição
- **Polissacarídeos**
- Propriedades
 - Estrutura Polimérica
 - Ativação Policlonal de Cels. B
 - (+) - **Type 1 (TI-1)**
 - (-) - **Type 2 (TI-2)**
 - Resistentes à Degradação
- Exemplos
 - Polisacarídeo de Pneumócocos, Lipopolissacarídeos
 - Exceção:- Flagelos Bacterianos – São Proteícos



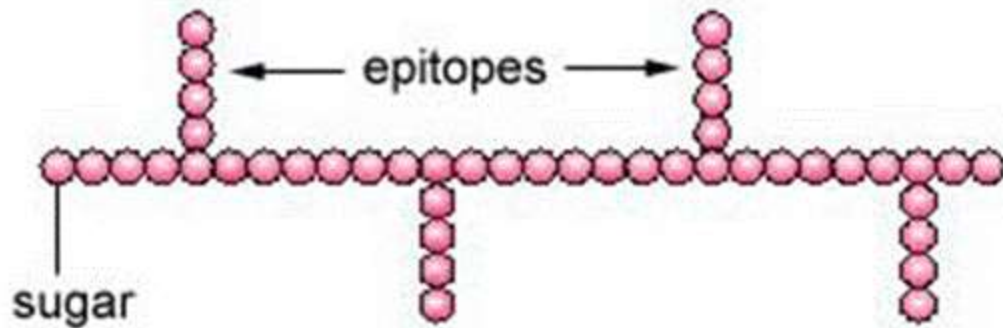
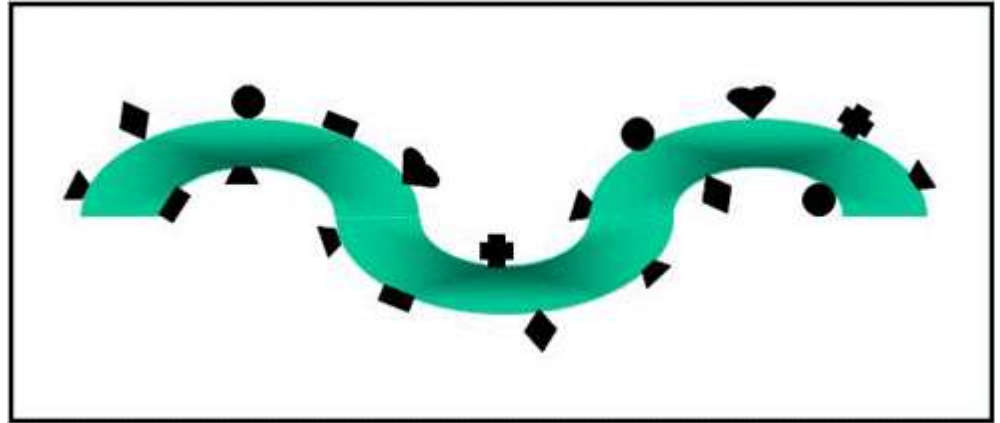


Fig. 1: Presença de Epitopos Repetidos em um Antígeno Polissacarídico

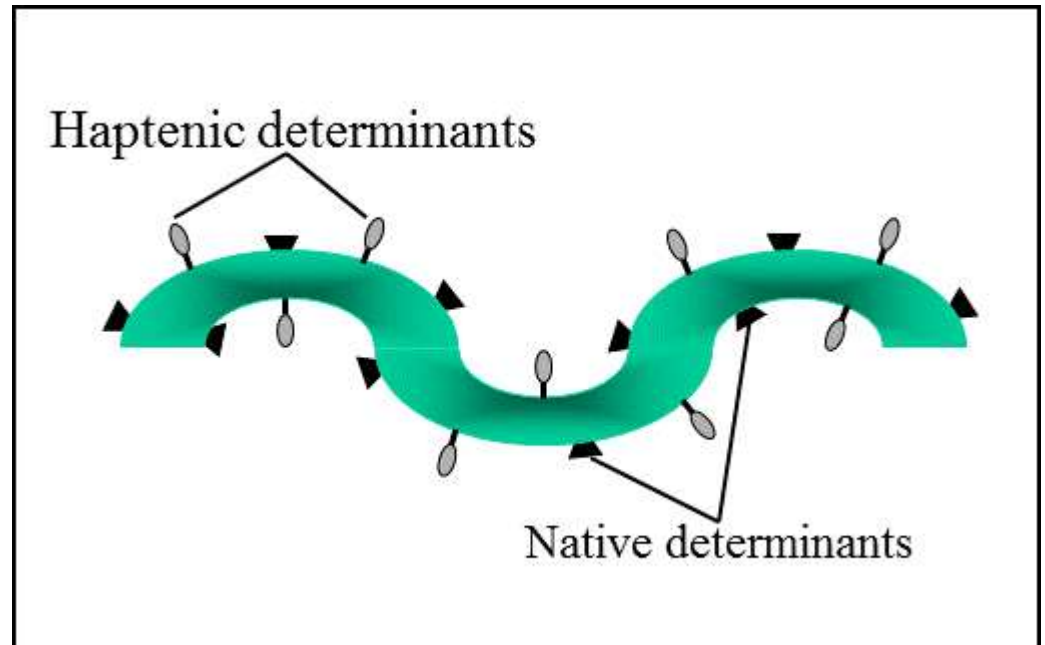
Tipos de Antígenos T-dependentes

- Proteínas
- Estrutura
- Ejemplos
 - Proteínas Microbianas
 - Proteínas Non-self or Alteradas



Conjugados Hapteno-Carreador

- Definição: são Ags T-dependentes
- Estrutura
 - determinantes nativos
 - determinantes haptênicos



Epítomos

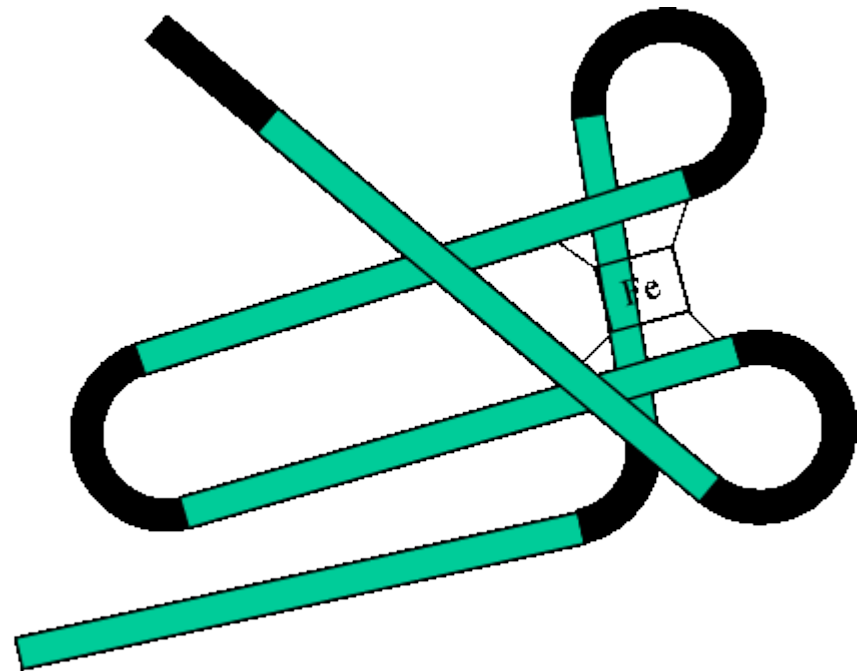
Reconhecidos por Cels B e Acs

- Composição
 - Proteínas, polissacarídeos, ácidos nucleicos
 - Determinantes Sequênciais (linear) / Proteínas
 - Determinantes Conformacionais / Proteínas
- Tamanho dos Determinantes Acs
 - 4-15 resíduos de Aminoácidos (Acs Proteicos)
ou 4 – 8 resíduos de Monossacarídeos (Acs Polissacarídicos)

Epítomos

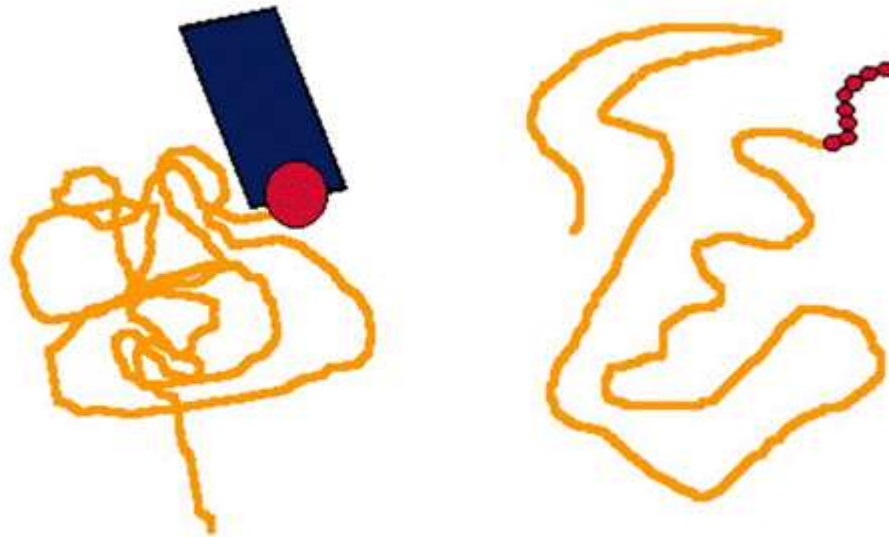
Reconhecidos por Cels B e Acs

- Composição
- Tamanho
- Número
 - Limitado (epítomos imunodominantes)
 - Localizados na superfície externa dos Acs
 - Lineares ou Conformacionais



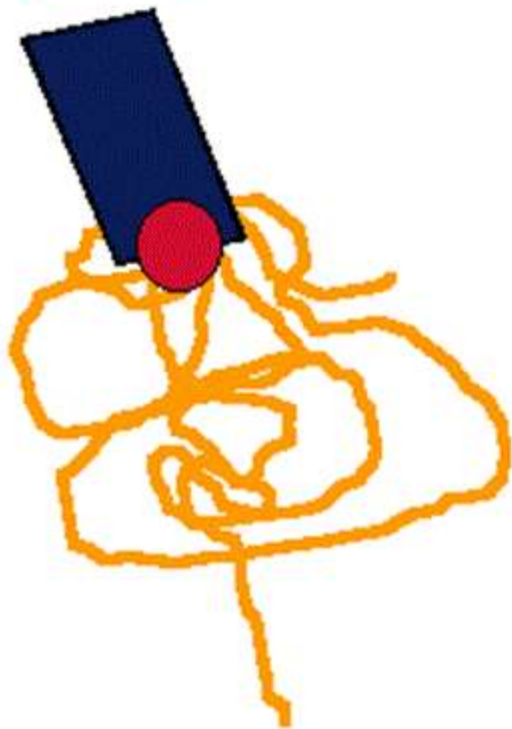
Epítopos Contínuos ou Lineares

Continuous or linear epitopes



Geralmente os epítomos de linfócitos B podem ser lineares ou contínuos. Estes epítomos são frequentemente altamente expostos em alças ou nas extremidades das moléculas proteicas e são muito úteis para aplicações em pesquisas

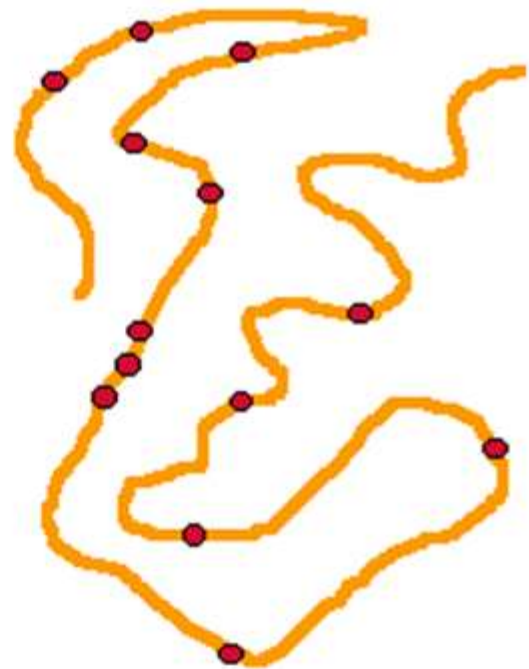
Epítomos Descontínuos ou Conformacionais



Diferentemente dos haptenos os epítomos de proteínas grandes compostas por muitos aminoácidos



Os aminoácidos que constituem um epítipo podem ser de diferentes partes da molécula, que ficam juntos após o dobramento da molécula proteica



Os anticorpos não podem se ligar a componentes do epítipo a menos que eles estejam justapostos pela correta conformação da molécula proteica

Epítomos

Reconhecidos por Cels T

- Composição
 - Maioria são Proteínas (alguns lipídeos)
 - Determinantes Sequenciais
 - Processados
 - Apresentação pelo MHC-I / MHC-II (Apresentação de Lipídeos por MHC-like CD1)
- Tamanho
 - 8 -15 resíduos de aminoácidos
- Número
 - Limitado a aqueles que podem se ligar ao MHC

AULA ANTERIOR:-

**Moléculas Reconhecidas pelo
Sistema Imune:-PAMPS e
Antígenos (Ag)**

Determinantes Moleculares Reconhecidos pelo Sistema Imune Inato

- Sistema Imune Inato – Padrões Moleculares Amplos
 - Reage com uma variedade de Patógenos
- **PAMPs** – Pathogen Associated Molecular Patterns (Agentes Infecciosos / Microrganismos da Microbiota Normal)
- **PRRs** – Pattern Recognition Receptors [Receptores presentes na membrana de Cels. Fagocíticas, ou Cels. Apresentadoras de Ags do SI do organismo hospedeiro, ou em fatores solúveis presentes nos fluidos biológicos – plasma sanguíneo, linfa, líquido intersticial)

Determinantes Moleculares Reconhecidos pelo Sistema Imune Adaptativo

- Sistema Imune Adaptivo (Adquirido / Específico) – **Determinantes Específicos (EPÍTOPOS) → ANTÍGENOS**
 - Reage com um patógeno específico
 - Linfócitos B = **BCR** (Receptor p/ Reconhecimento Ag)
 - Linfócitos T = **TCR** (Receptor p/ Reconhecimento Ag)

BASES QUÍMICAS DA ESPECIFICIDADE DOS ANTÍGENOS

ANTIGEN

ANTIBODY

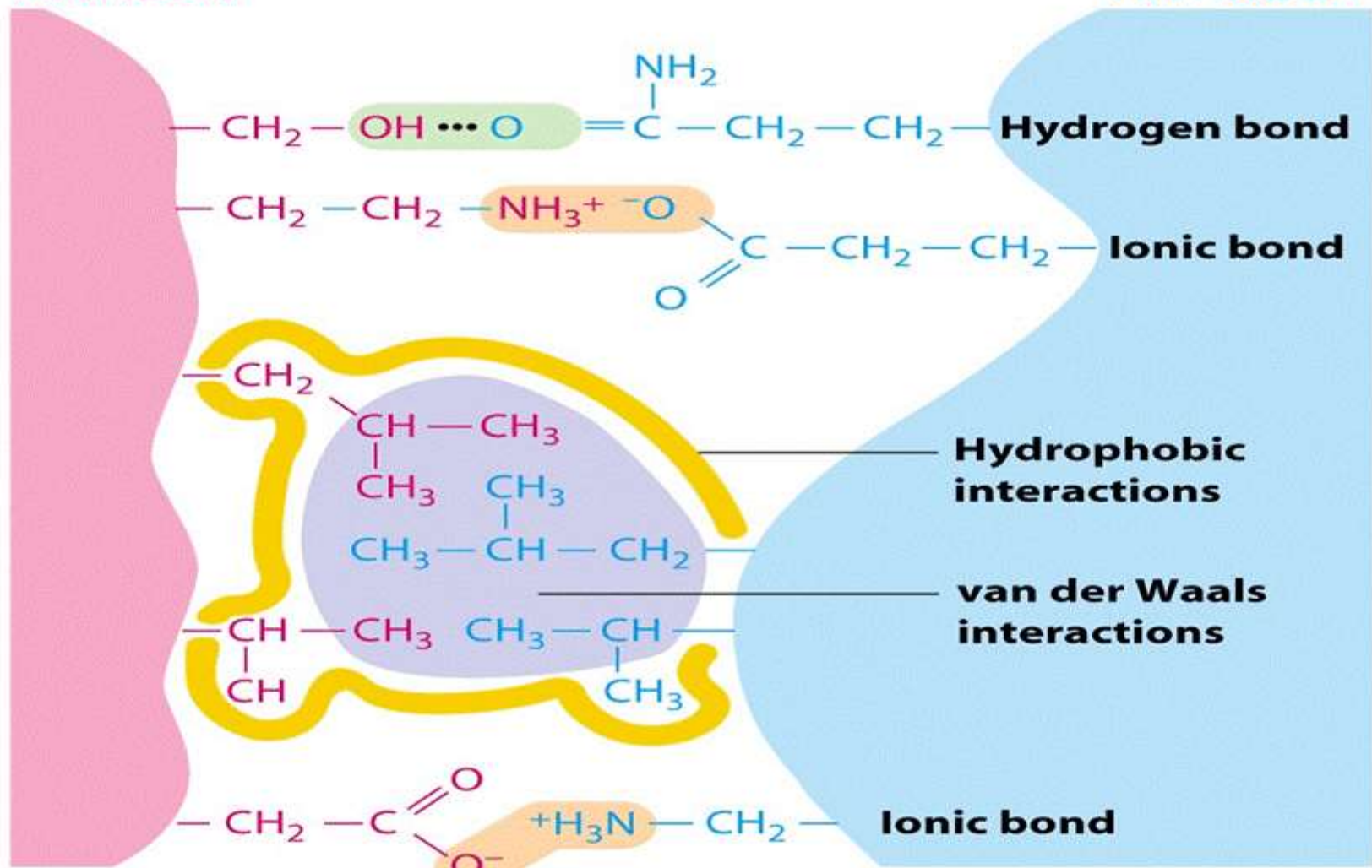


FIGURE 6-1

- Four types of non-covalent forces operates over a very short distance (generally 1 angstrom)
- The interaction depends on a very close fit between the Ab & Ag.

Experimentos de Landsteiner - Especificidade na Interação de Ags com o SI e com Prods. RIs.

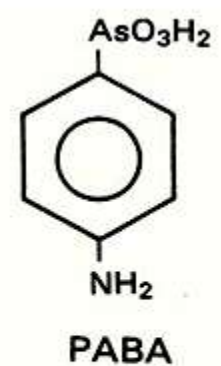
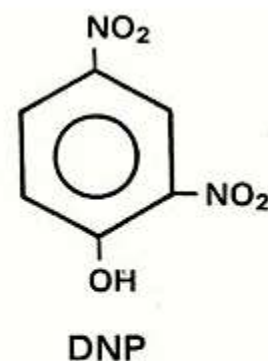
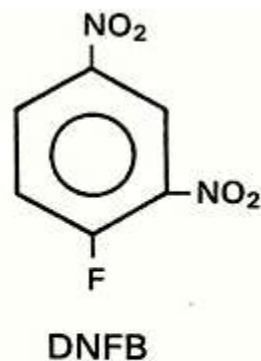
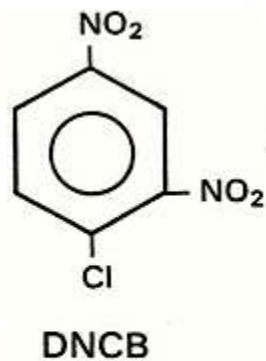


Fig. 4.2 Exemplos de alguns haptenos mais empregados em experimentos imunológicos: *DNCB* (dinitroclorobenzeno); *DNFB* (dinitrofluorobenzeno); *DNP* (dinitrofenol); *PABA* (para-aminobenzeno arsonato ou ácido p-aminofenil arsônico).

Experimentos de Landsteiner - Especificidade na

Tabela 4.1

Experimentos de LANDSTEINER demonstrando o efeito de grupos ácidos na especificidade

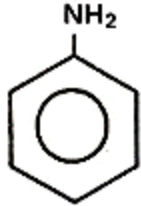


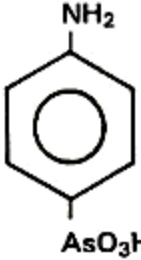
Anti-soros contra:	Reações com azoproteínas derivadas de:			
	 Anilina (aminobenzeno)	 Ácido para-amino benzóico	 Ácido para-amino fenil sulfônico	 Ácido para-amino fenil arsônico
Anilina	+++	—	—	—
Ácido p-amino benzóico	—	+++±	—	—
Ácido p-amino fenil sulfônico	—	—	+++±	—
Ácido p-amino fenil arsônico	—	—	—	+++±

Tabela 4.2

Experimentos de LANDSTEINER demonstrando o efeito de grupos não iônicos na especificidade

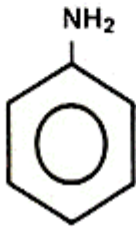
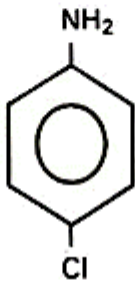
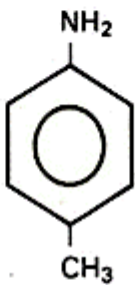

Anti-soros contra:	Reações com azoproteínas derivadas de:			
	 NH ₂ Anilina (aminobenzeno)	 NH ₂ Cl p-cloro amino- benzeno	 NH ₂ CH ₃ p-metil aminobenzeno (p-tolueno)	 NH ₂ NO ₂ p-nitro aminobenzeno
Anilina	+++	+	++	+
p-cloro aminobenzeno	+++	++	++	++
p-metil aminobenzeno	++	++	++	+
p-nitro aminobenzeno	+	++	++	+

Tabela 4.3

Experimentos de LANDSTEINER demonstrando o efeito da posição espacial de radicais, na especificidade


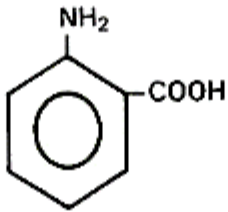
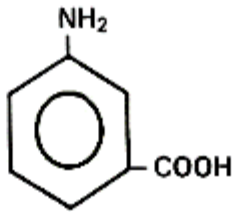
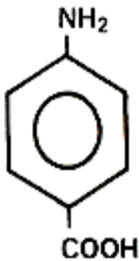
Anti-soros contra:	Reações com azoproteínas derivadas de:			
	 Anilina	 Ácido orto-aminobenzóico	 Ácido meta-aminobenzóico	 Ácido para-aminobenzóico
Anilina	+++	—	—	—
Ácido orto-aminobenzóico	—	+++	—	—
Ácido meta-aminobenzóico	—	—	++++	—
Ácido para-aminobenzóico	—	—	—	+++±

Tabela 4.4

Experimento de LANDSTEINER demonstrando o efeito da estereoisomeria na especificidade

Reações com azoproteínas contendo ácido tartárico

Anti-soros contra:	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HO} - \text{CH} \\ \\ \text{HC} - \text{OH} \\ \\ \text{COOH} \end{array} $ Ácido <i>D</i> tartárico	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HC} - \text{OH} \\ \\ \text{HC} - \text{OH} \\ \\ \text{COOH} \end{array} $ Ácido <i>M</i> tartárico	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HC} - \text{OH} \\ \\ \text{HO} - \text{CH} \\ \\ \text{COOH} \end{array} $ Ácido <i>L</i> tartárico
Ácido dextro tartárico	++±	±	-
Ácido meso tartárico	±	+++	±
Ácido levo tartárico	-	±	+++±

Antígenos de Grupos Sanguíneos: Composição, estrutura molecular, propriedades imunoquímicas

Tabela 14.2**Genótipos, aloantígenos e aloanticorpos dos quatro grupos sanguíneos básicos do sistema ABO**

Grupo Sanguíneo	Genótipos	Antígenos (aglutinógenos) nas hemácias	Anticorpos (aglutininas) no soro
A	AA AO	A	anti-B
B	BB BO	B	anti-A
O	OO	—	anti-A anti-B
AB	AB	A e B	—

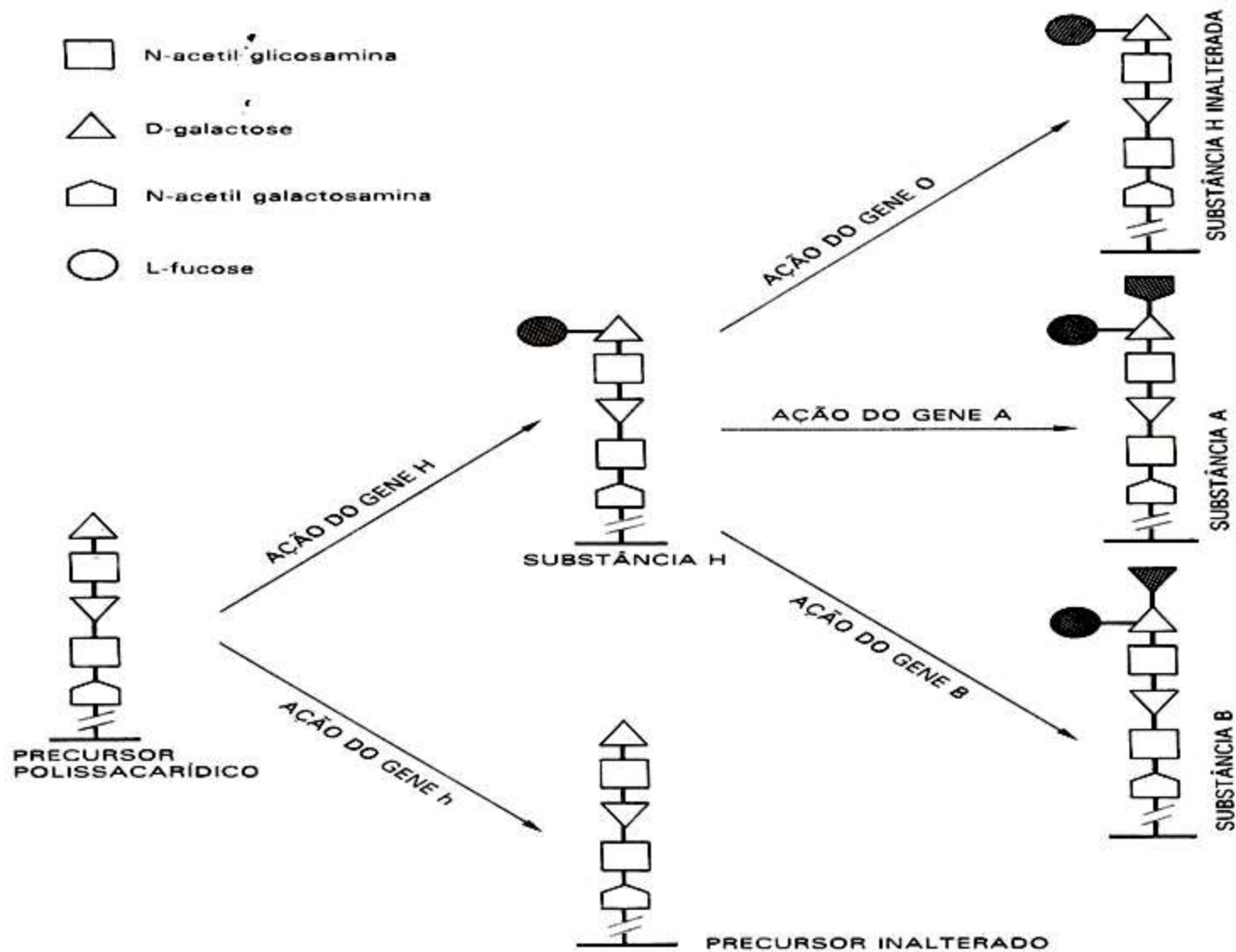
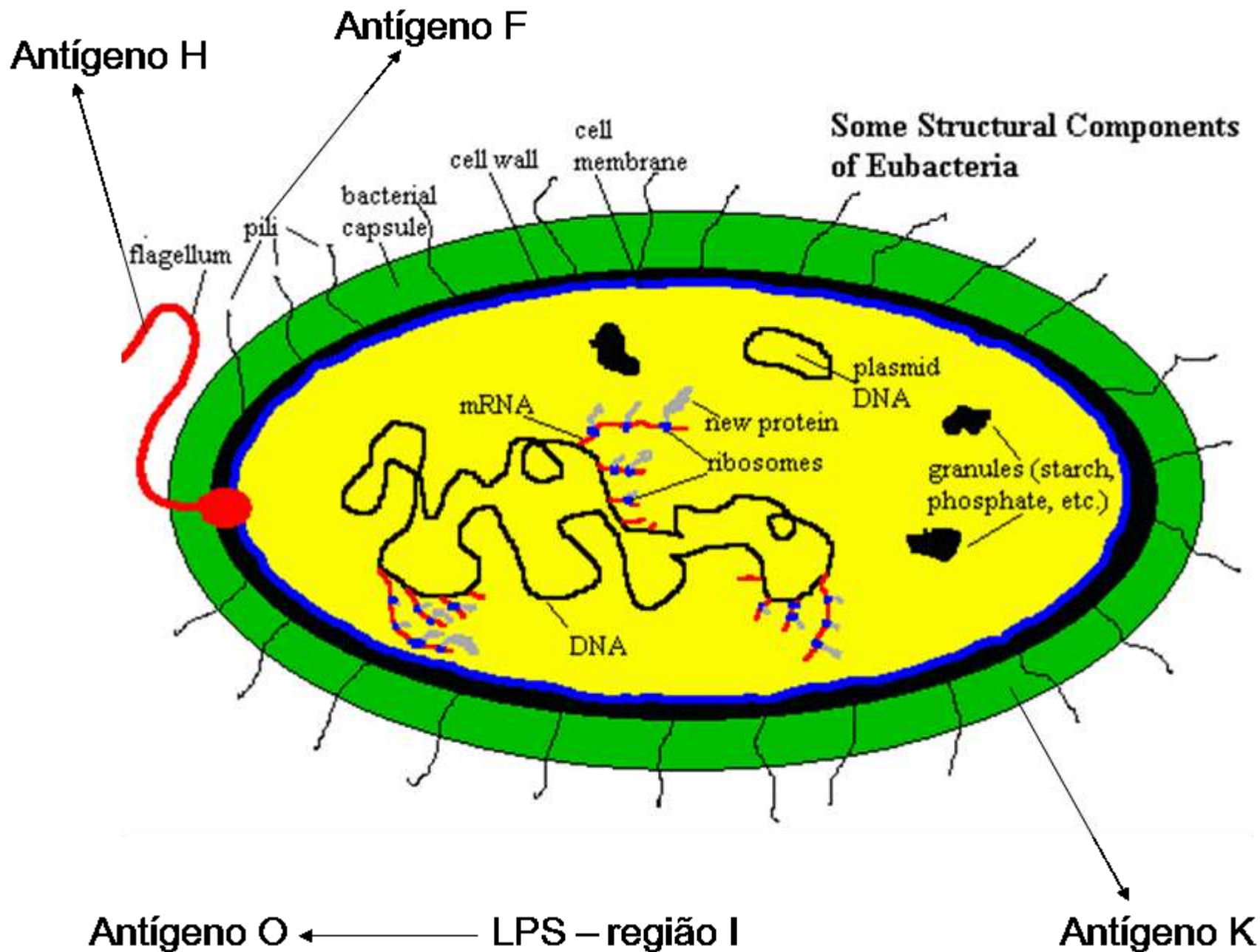
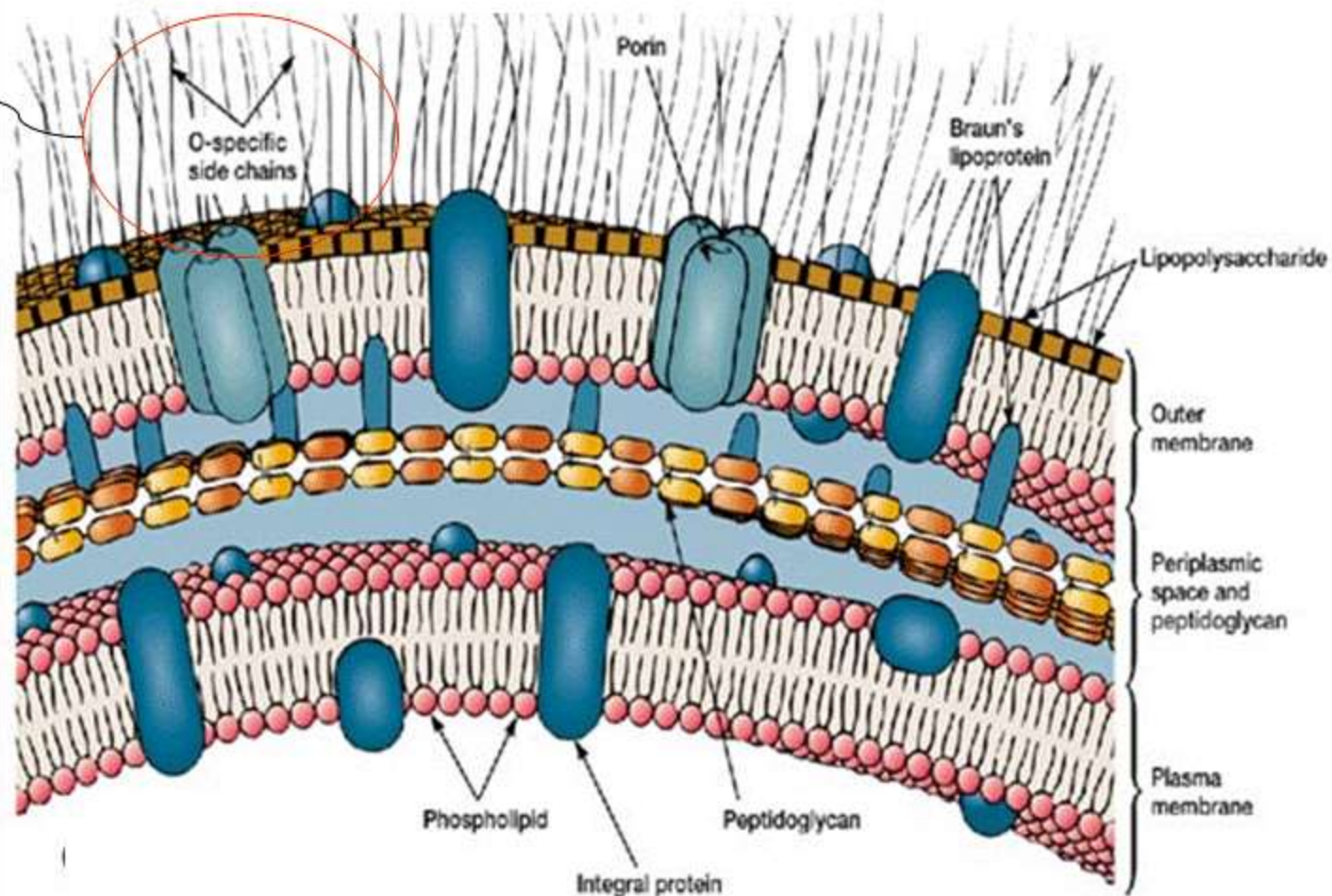


Fig. 14.2 Esquema representando a ação dos genes dos sistemas *ABO* e *Hh* na adição de açúcares específicos que determinam as especificidades *A*, *B* e *H*.

**Antígenos bacterianos: Composição,
estrutura molecular, propriedades
imunoquímicas e determinação do
mapeamento de antígenos**



diferenças
nessas
cadeias
originam os
diferentes
sorotipos



PAREDE CELULAR DE BACTÉRIA GRAM-NEGATIVA

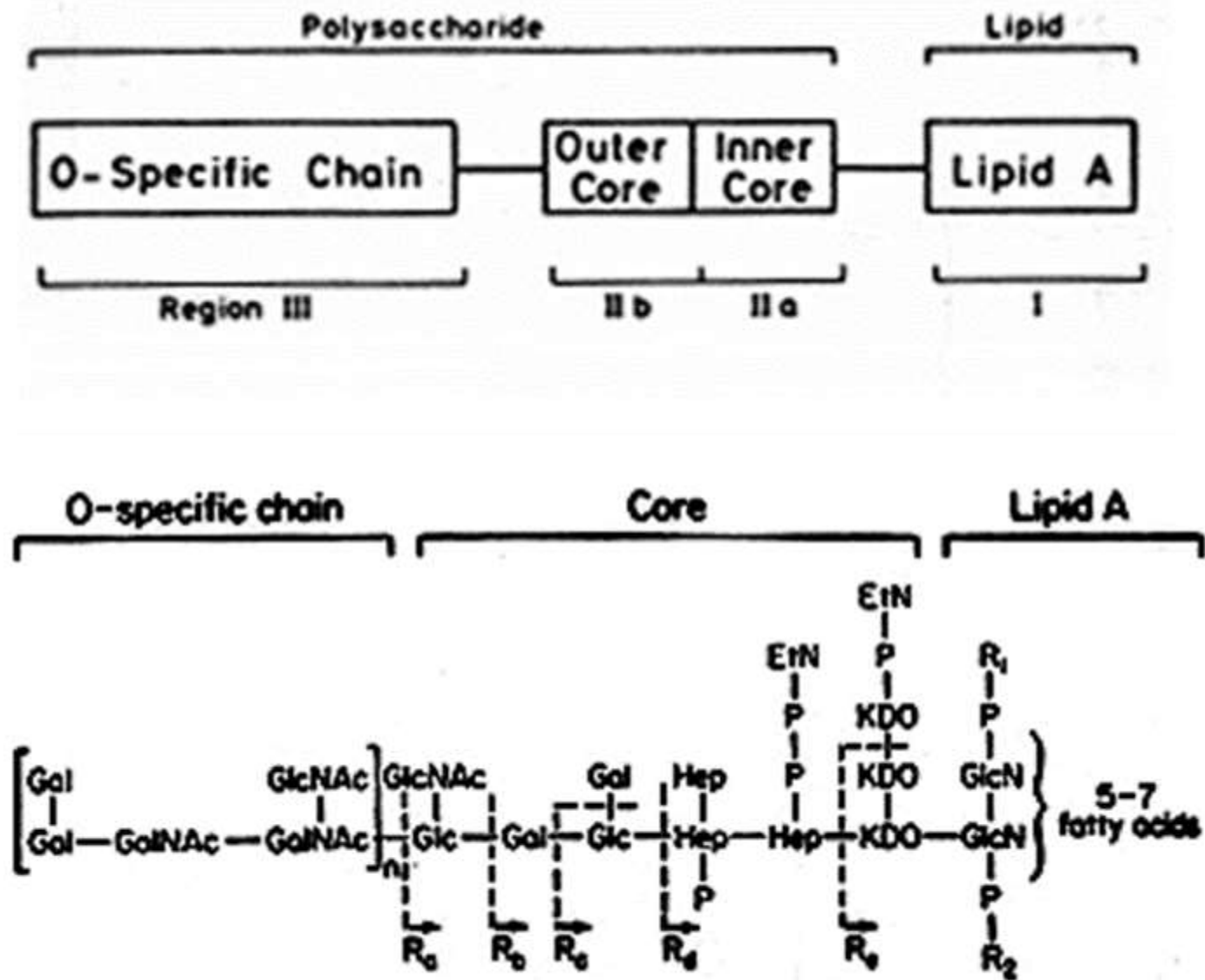


Figure 3. General Structure of *Salmonella* LPS

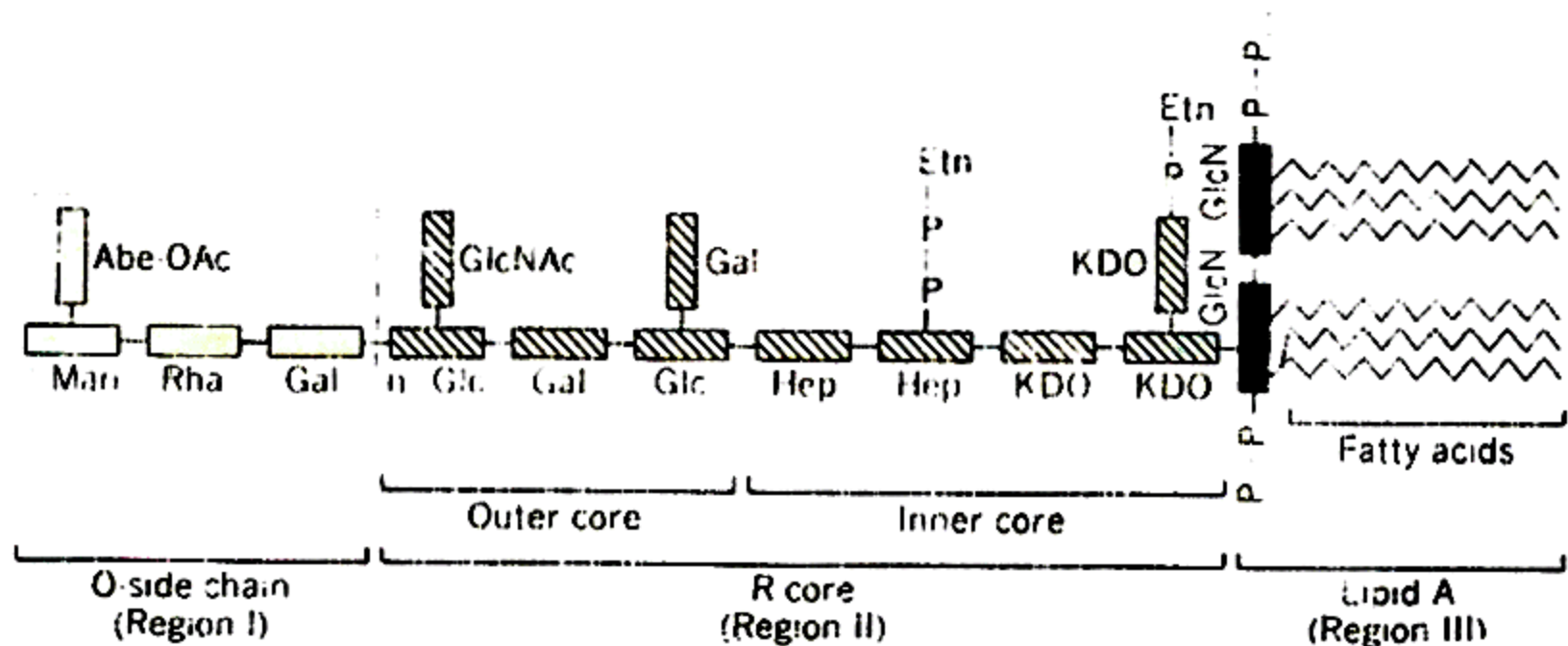
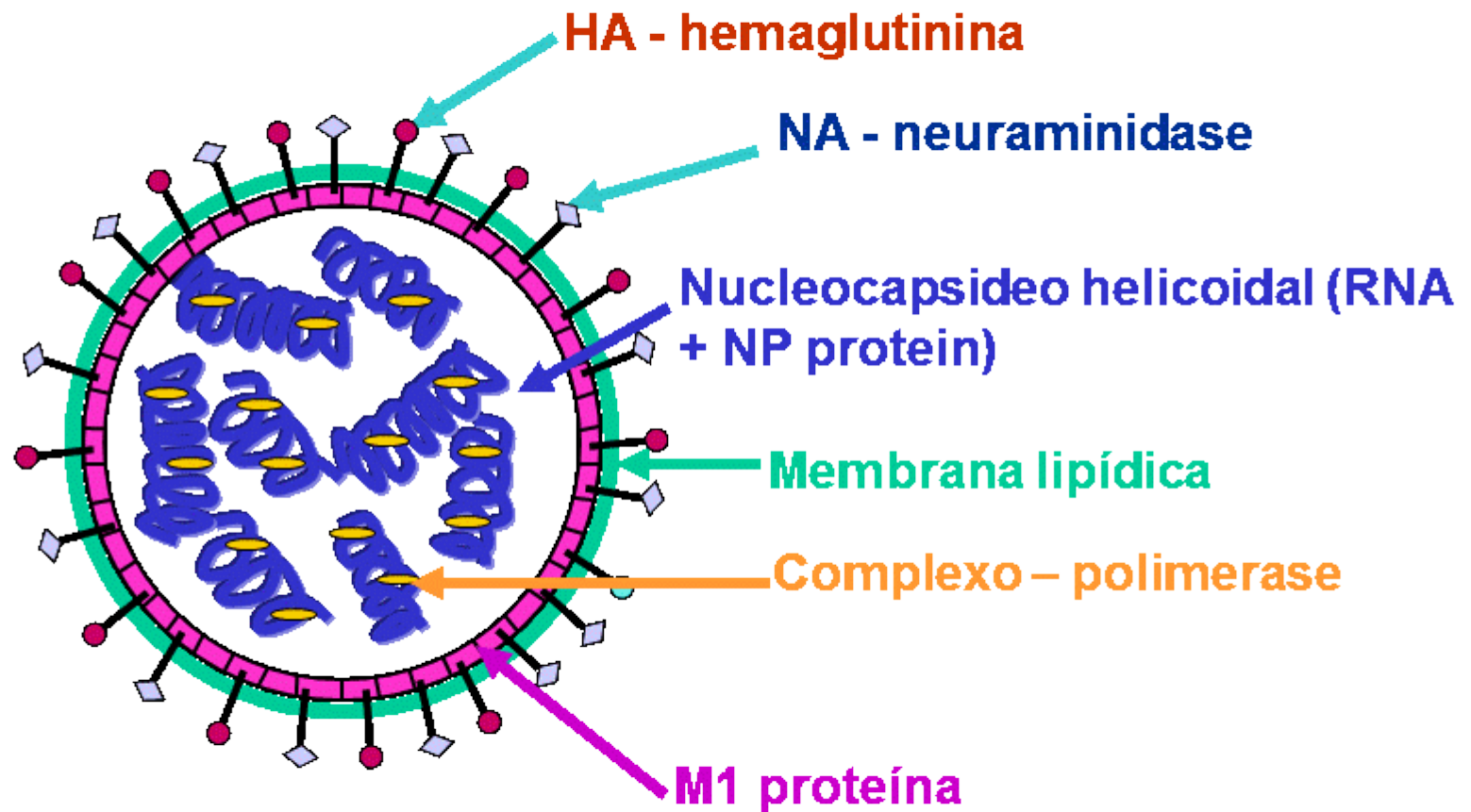


Figure 10.11. The basic unit of the lipopolysaccharide molecule. Abe, abequeose; Ac, acetyl; Etn, ethanolamine; Gal, D-galactose; Glc, D-glucose; GlcNAc, N-acetyl-D-glucosamine; Hep, heptose; KDO, 2-keto-3-deoxyoctonic acid; Man, D-mannose; P, phosphate; Rha, L-rhamnose.

**ANTÍGENOS VIRAIS -
COMPOSIÇÃO, ESTRUTURA
MOLECULAR, PROPRIEDADES
IMUNOQUÍMICAS,
DETERMINAÇÃO E
MAPEAMENTO DE EPÍTOPOS**

ORTHOMYXOVIRUS - ESTRUTURA DA PARTÍCULA VIRAL



tipo A, B, C : NP, M1 proteína
sub-tipos: HA or NA proteína

Hemaglutinina e Neuraminidase

