

Antígenos y Anticuerpos

Sumario

Antígenos

Propiedades Generales

Factores que condicionan la inmunogenicidad

Epitopos o determinantes antigénicos.

Haptenos y transportadores. Adyuvantes

Anticuerpos

Estructura molecular de los anticuerpos

Funciones de los anticuerpos. El BCR

Mecanismos que determinan la diversidad de los Ac

La ingenierización de los anticuerpos

Definición de Antígeno

- ◆ Originalmente el término antígeno fue utilizado para las molécula que generaban anticuerpos.
- ◆ Ahora el término es mucho más amplio, indica cualquier molécula que pueda ser específicamente reconocida y enlazada por cualquier elemento del sistema inmune, como son las células B, T y los Anticuerpos.

Prácticamente cualquier molécula es un **antígeno**:

metabolitos intermediarios, lípidos, azúcares, ácidos nucleicos, proteínas, nucleoproteínas, etc.

Inmunógeno: son aquellas moléculas que generan respuestas inmunes.

Factores que condicionan la inmunogenicidad

- ◆ **Carácter exógeno**
- ◆ **Tamaño molecular**
- ◆ **Complejidad química**
- ◆ **Estabilidad**
- ◆ **Degradabilidad**

Ejemplo de composición química y heterogeneidad

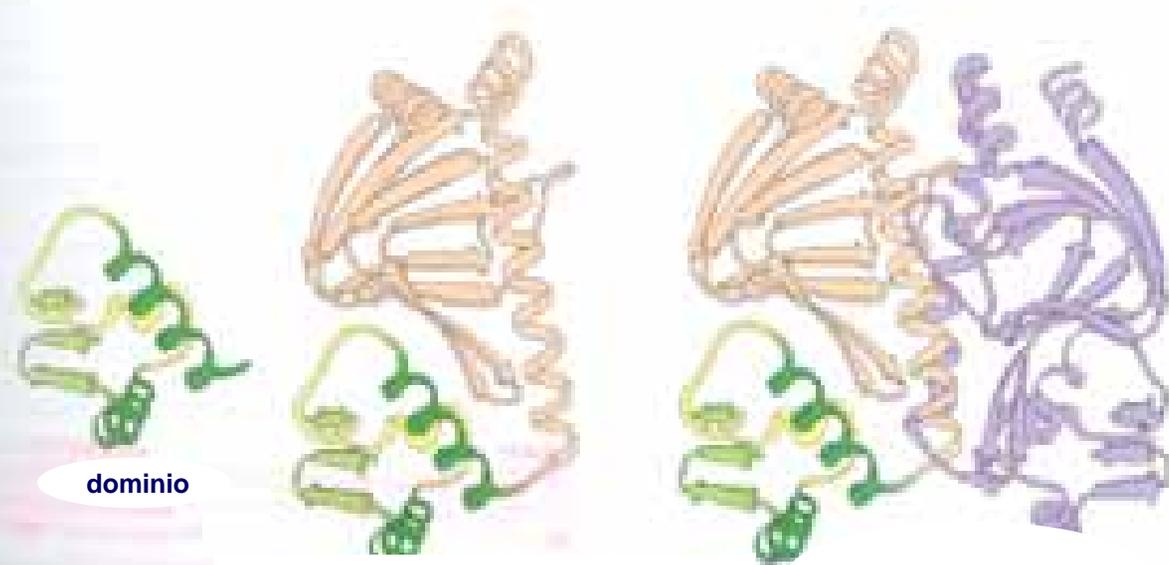
-Lys - Ala -His - Gly - Lys - Lys - Val - Leu

Secuencia de a.a. en la cadena polipeptídica

Estructura primaria



Estructura secundaria



Estructura terciaria

Estructura cuaternaria

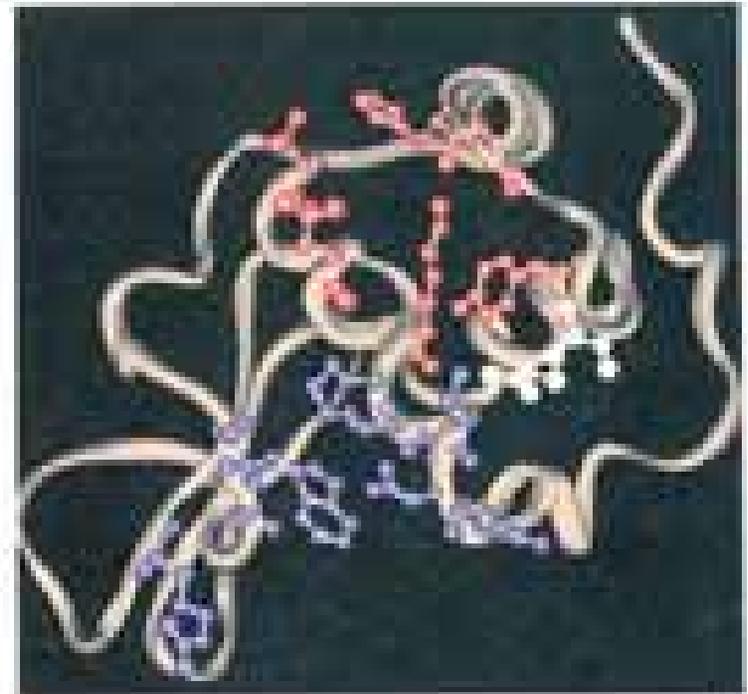
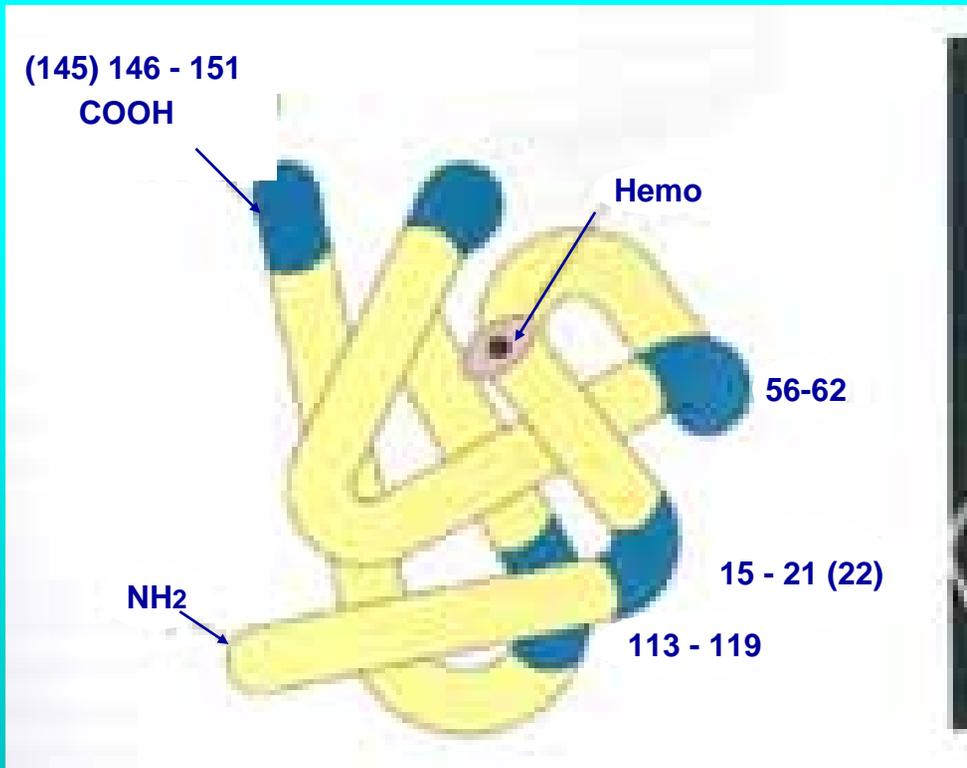
Otros factores que

- ◆ Empleo de adyuvante
- ◆ Dosis y frecuencia
- ◆ Vía de entrada
- ◆ Edad del individuo
- ◆ Estado fisiológico del individuo

Epitopos

- ◆ Los antígenos naturales son multiepitopos
- ◆ Los epitopos pueden ser:
 - ✓ discontinuos o tridimensionales
 - ✓ continuos o lineales
 - ✓ epitopo T

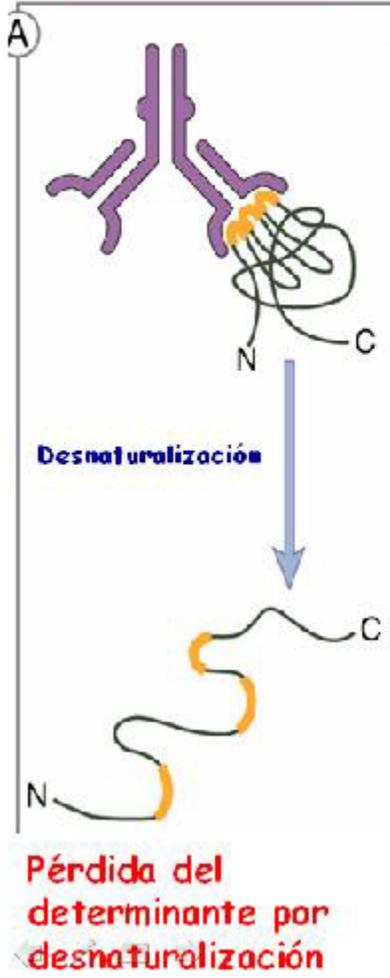
La mioglobina como ejemplo de antígeno multiepitopo



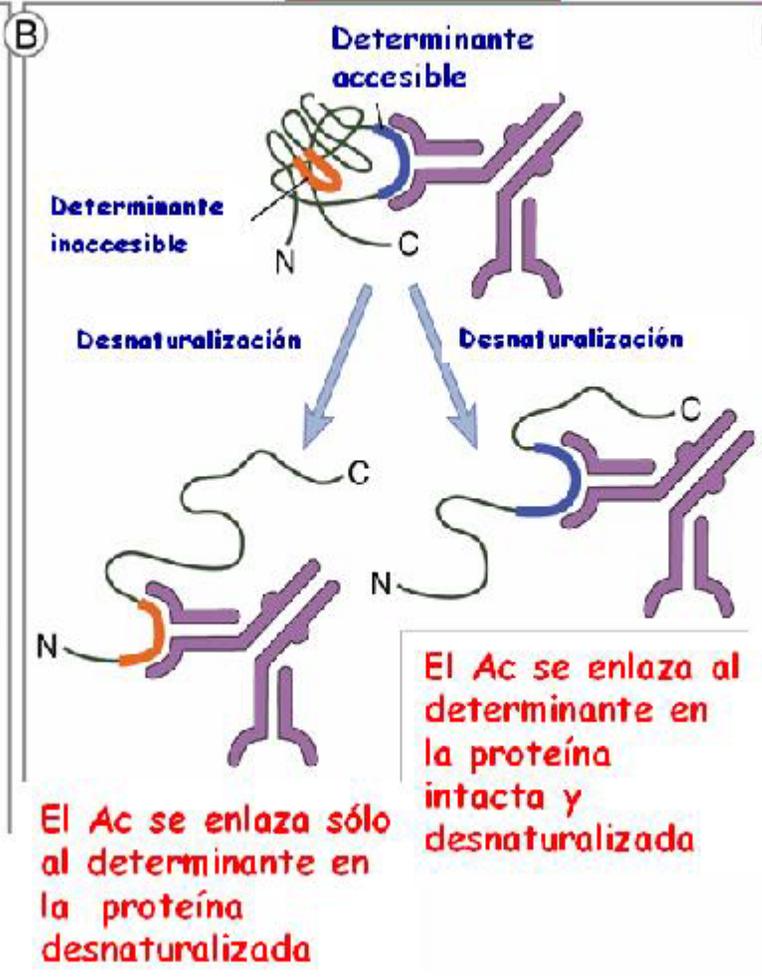
Mioglobina: muestra 5 epítomos secuenciales para células B

Diagrama de un fragmento de la molécula de Lisozima de huevo: es el epítipo conformacional reconocido por un anticuerpo. En rojo los residuos que contactan a la cadena L, en azul los residuos que unen a la cadena H y en blanco los que se unen a ambas cadenas del Ac.

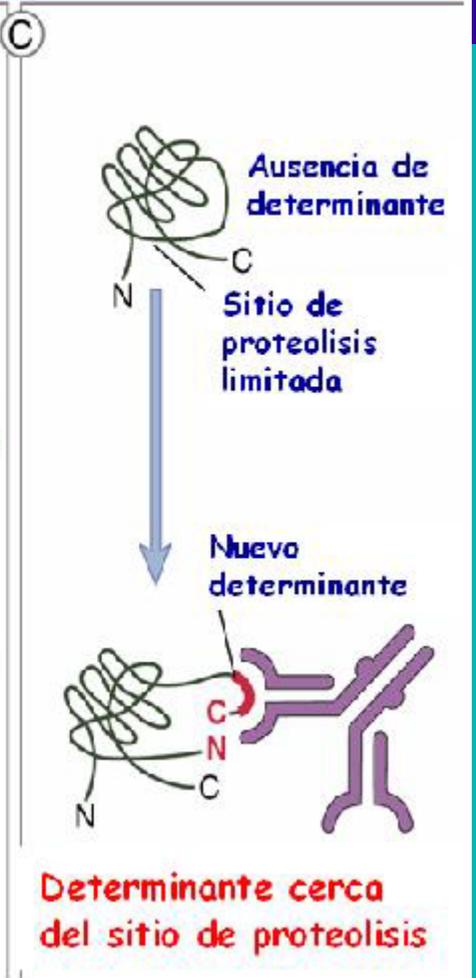
Determinantes conformacionales



Determinante lineal



Nuevo determinante antigénico



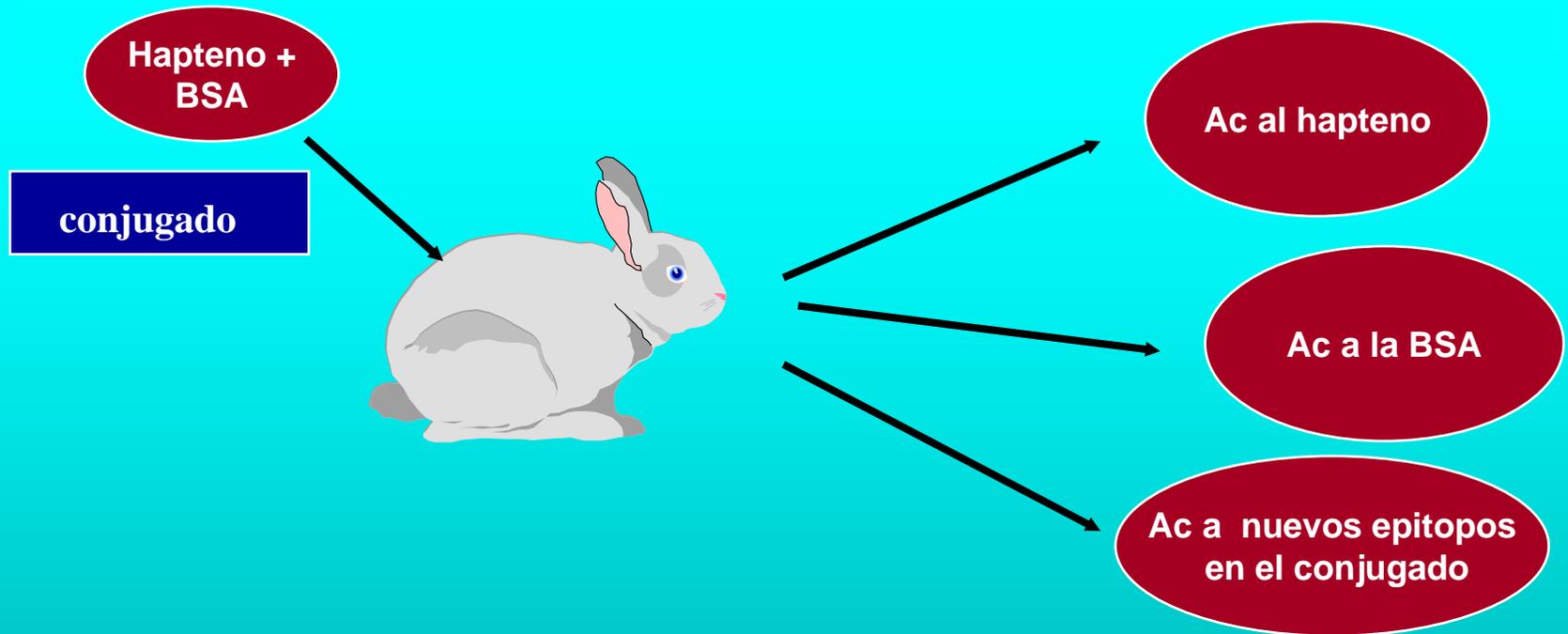
-
-
-

El empleo de los Haptenos para estudiar la especificidad de los Anticuerpo

Los haptenos son pequeñas moléculas químicas, que se emplean para estudiar la especificidad y afinidad de los anticuerpos.

Qué reto tuvo trabajar con ellas

Efecto carrier o transportador



(Landsteiner 1920-1930)

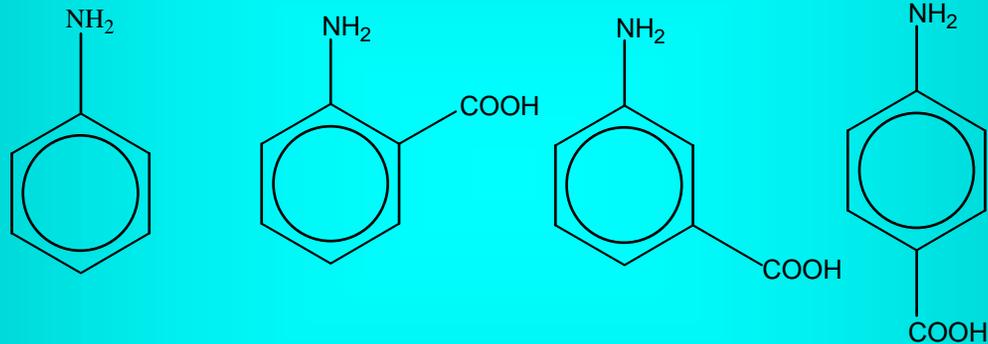
Adyuvante

....

Sustancia, distinta del antígeno que mejora la activación de las células T por promover la acumulación de células presentadoras de antígenos en el sitio en el que se encuentra el mismo y porque además mejora la exposición de coestimuladores y citoquinas por las APC, propiciando con esto una mejor respuesta.

REACTIVIDAD DEL SUERO CON VARIOS HAPTENOS

Reactividad con



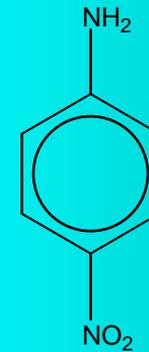
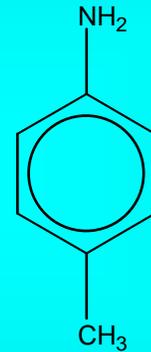
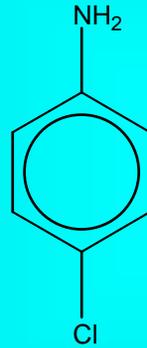
<u>Antisuero contra</u>	<u>Aminobenceno)</u> <u>(Anilina)</u>	<u>o-Acido Aminobenzoico</u>	<u>m-Acido Aminobenzoico</u>	<u>p-Acido Aminobenzoico</u>
Aminobenceno	+++	0	0	0
o-Acido Aminobenzoico	0	+++	0	0
m-Acido Aminobenzoico	0	0	+++	0
p-Acido Aminobenzoico	0	0	0	+++

Clave: 0= no reactividad ; +++ y ++++ = fuerte reactividad

REACTIVIDAD DEL SUERO CON VARIOS HAPTENOS

... (continuación)

Reactividad con



Antisuero contra	<u>Aminobenceno)</u> <u>(Anilina)</u>	<u>p Cloroamino benceno</u>	<u>p- Toloidina</u>	<u>p-Nitroamino benceno</u>
<u>Aminobenceno</u>	+ / ++	+	+ +/-	0
<u>p-Cloroamino benceno</u>	+++	+++	++	+ / ++
<u>p-Toloidina</u>	++ / +	++	++	+
<u>p-Nitroamino benceno</u>	+	++	+ / ++	++

Clave: +++ = reactividad fuerte ; ++ y + = menores grados de reactividad

Qué es la afinidad de un Anticuerpo

Es la fortaleza de unión entre el epitopo y la región V del anticuerpo.

Aún dos anticuerpos producidos por un mismo clon de células B, pero en diferentes momentos de su diferenciación después del encuentro con el antígeno, pueden tener la misma especificidad, pero diferente afinidad.

Qué es la avidéz de un anticuerpo

Es la fuerza total del enlace entre el antígeno y todos los sitios de enlace que tenga la molécula de anticuerpo.

Esta fortaleza será determinada por la sumatoria de la afinidad de cada sitio de unión del anticuerpo por el antígeno.

Por ejemplo, en la IgM la afinidad es generalmente baja pero la avidéz es muy alta.



INMUNOGLOBULINAS

O ANTICUERPOS

Inmunoglobulinas

Los anticuerpos inician su efecto biológico al unirse a los antígenos

Los anticuerpos son una familia de glucoproteínas estructuralmente relacionadas

Mediante electroforesis se ha demostrado que los anticuerpos están presentes en la fracción γ -globulínica del suero

Los anticuerpos solubles, las moléculas del MHC y los receptores de Ag. de las células T (TCR) y B (BCR), constituyen las principales clases de moléculas que se unen al antígeno, y permiten el reconocimiento específico del SI.

Esquema de la estructura básica de las Ig

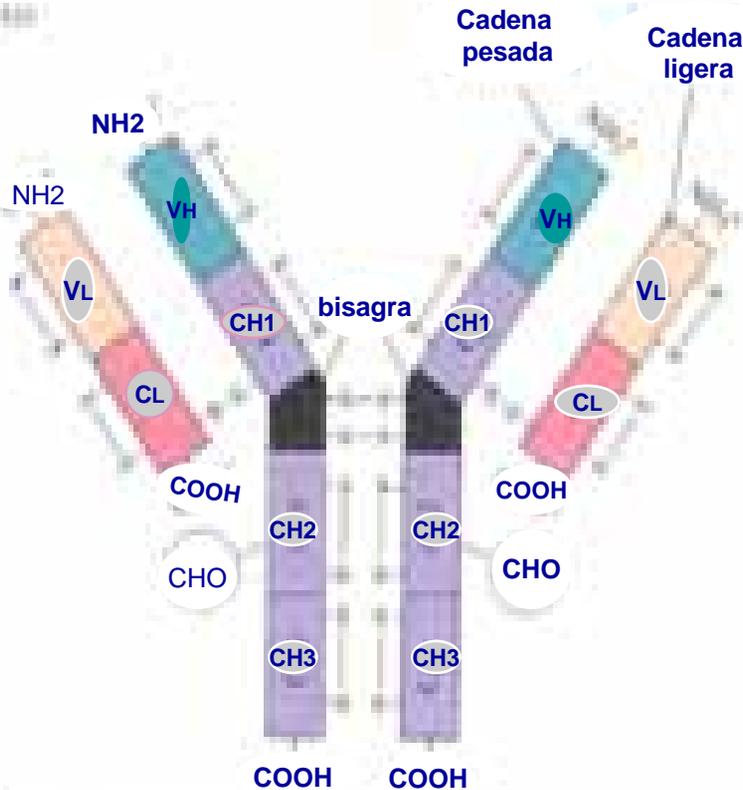


Diagrama representativo de la estructura de las Ig derivado del estudio de las secuencias de a.a. de sus cadenas.

Cada cadena pesada y ligera de una molécula de Ig contiene una región variable que presenta el NH₂ terminal, con 100 a 110 a.a. aprox. y que difieren de una cadena a otra.

El resto de cada cadena, aparece con una secuencia que presenta pocas variaciones, por lo que se conoce como región constante y tiene el grupo COOH terminal.

Las variaciones en las cadenas ligeras determinan que sean κ o λ . Y las variaciones en las cadenas pesadas determinan que sean: μ , δ , γ , ϵ , ó α

Propiedades de los diferentes isotipos de Ig

Isotipo	IgG	IgM	IgD	IgE	IgA
•Cadena	γ	μ	δ	ϵ	α
•PM (kD)	150	950	180	190	150
•mg/mL en suero	15	1.5	trazas	trazas	3.5
• activa complemento	si	si	no	no	no
•cruza placenta	si	no	no	no	no
•enlaza Fc γ R	si	no	no	no	no
•enlaza Fc ϵ R	no	no	no	si	no
transporte a mucosa	?	Si	no	no	si

Estructura de las Inmunoglobulinas

Kabat y Tiselius (1939) demuestran que las gamma-globulinas del suero eran las responsables de la actividad de anticuerpos del suero.

Porter y Edelman (en los 50-60) digestión con papaína describen los fragmentos (Fab + Fc)

Nisonoff con pepsina separó los fragmentos (Fab')₂ y fragmentos pequeños

Edelman (reducción suave de los s-s) cadenas H y L

En 1963 se presenta el primer modelo de estructura de las Ig, por Porter

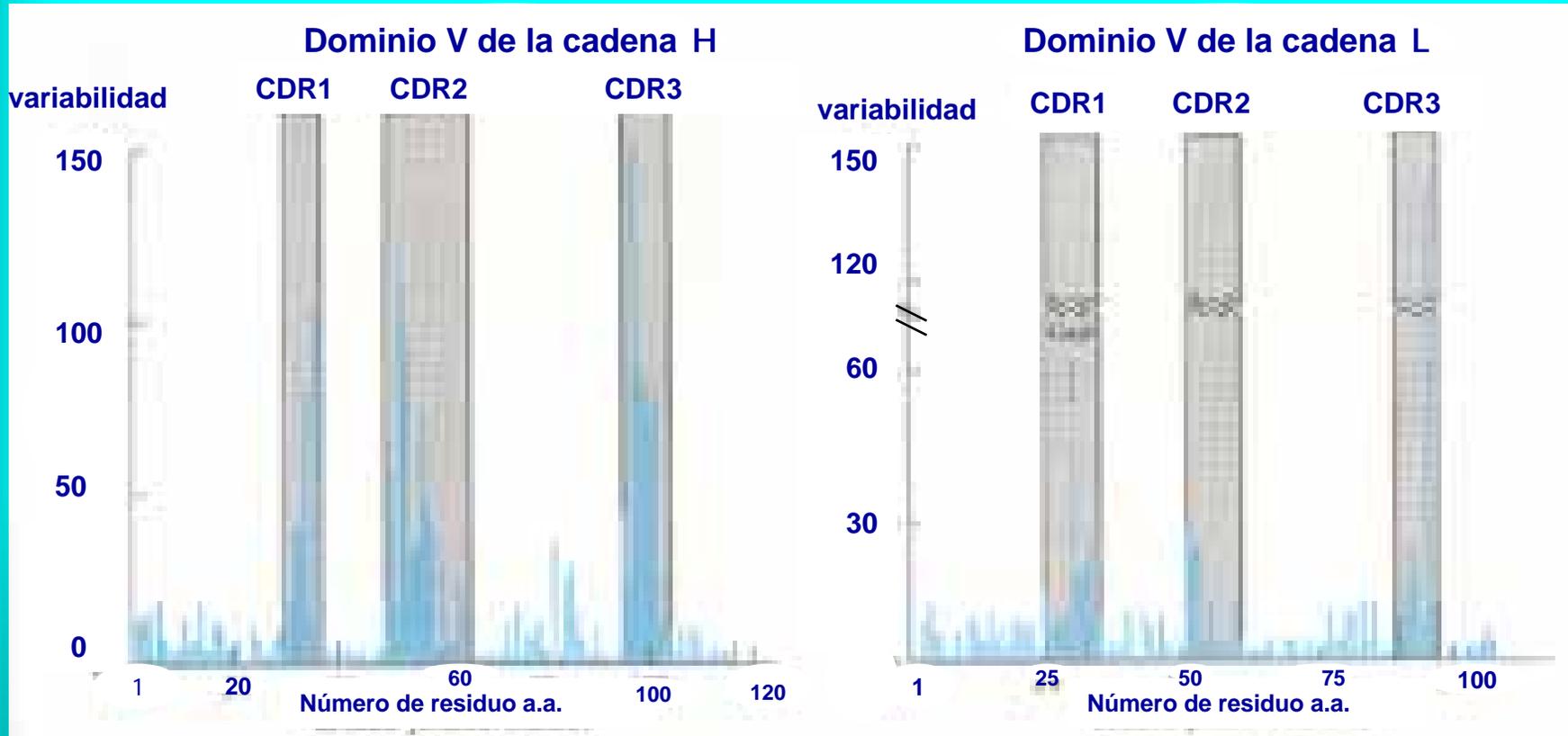
Estructura continuación

¿Cómo encontrar y purificar una Ig particular para estudiar la estructura primaria de las cadenas?

El mieloma múltiple

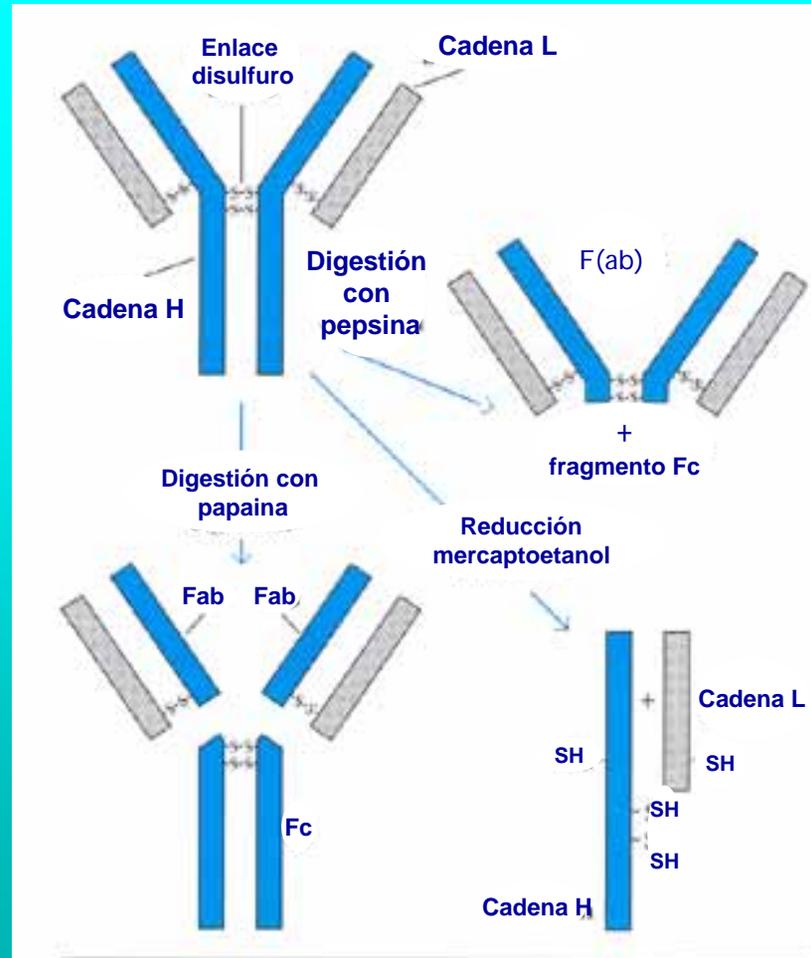
Estos pacientes tiene el 95% de las Ig del suero específicas para un combinación particular y secretan en la orina las llamadas proteínas de Bence - Jones, que son cadenas ligeras.

Estructura fina de las moléculas de Ig



Variabilidad de los residuos de aminoácidos en las dominios variables de las cadena L y H

Estructura de una molécula de IgG según Porter en 1962



Estructura de las Ig

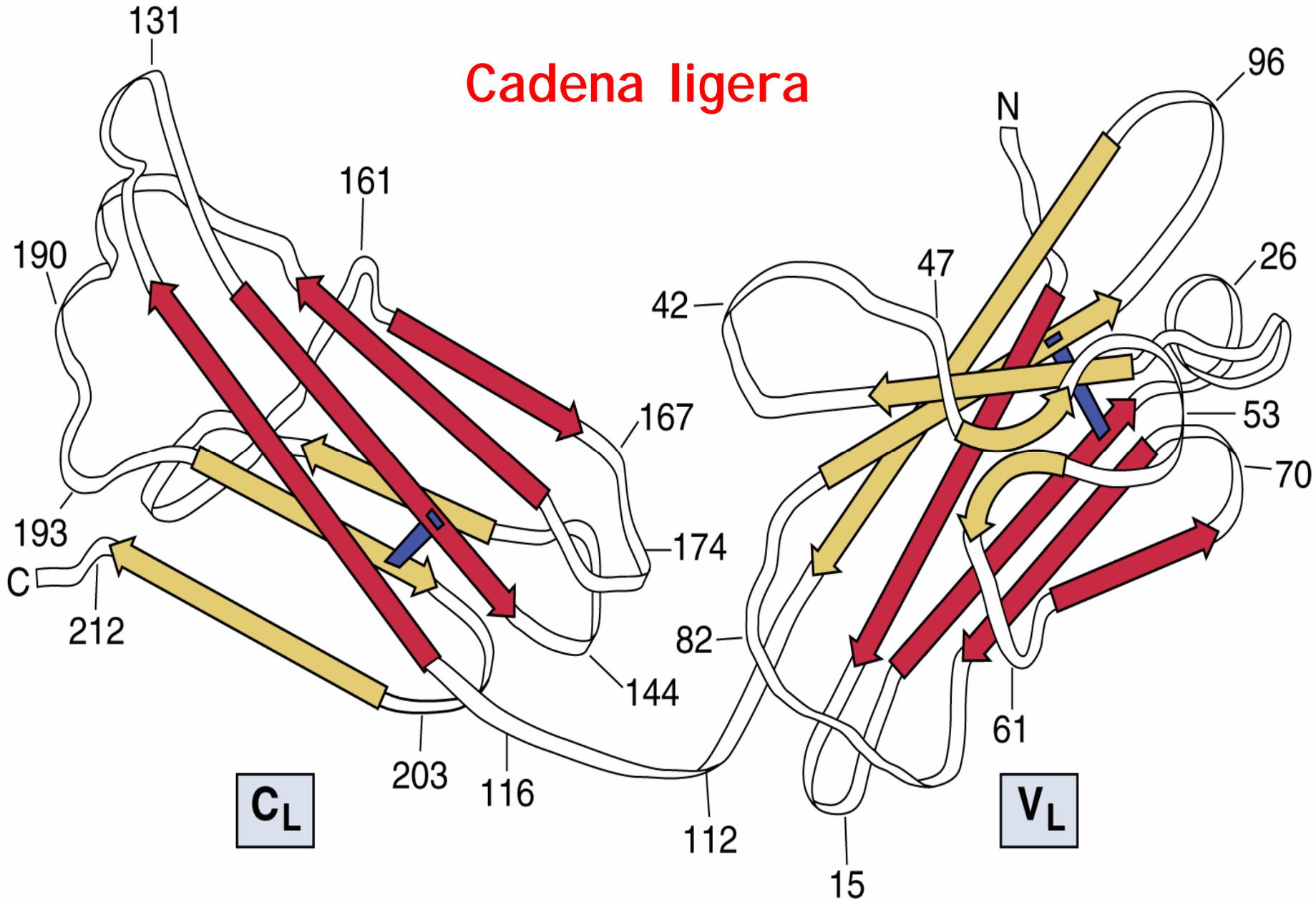
1. Los Ac tienen todos una estructura general tetramérica común, con dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas, iguales entre sí. De aprox 24 kD la cadena L y 55 ó 70 kD las H.
2. Tienen una estructura primaria donde se observa una región C y V
3. Tienen una estructura secundaria típica, donde abunda la lámina β con tres o cuatro hebras en antiparalelo y estiramientos de conexión
4. Presenta estructura terciaria con dominios globulares tanto en cadena H como en L. Se conoce como dominio inmunoglobulínico
5. La estructura cuaternaria está dada por la interacción entre los dominios inmunoglobulínicos entre cadenas, dando la estructura característica de estas proteínas

Estructura de las Ig continuación ...

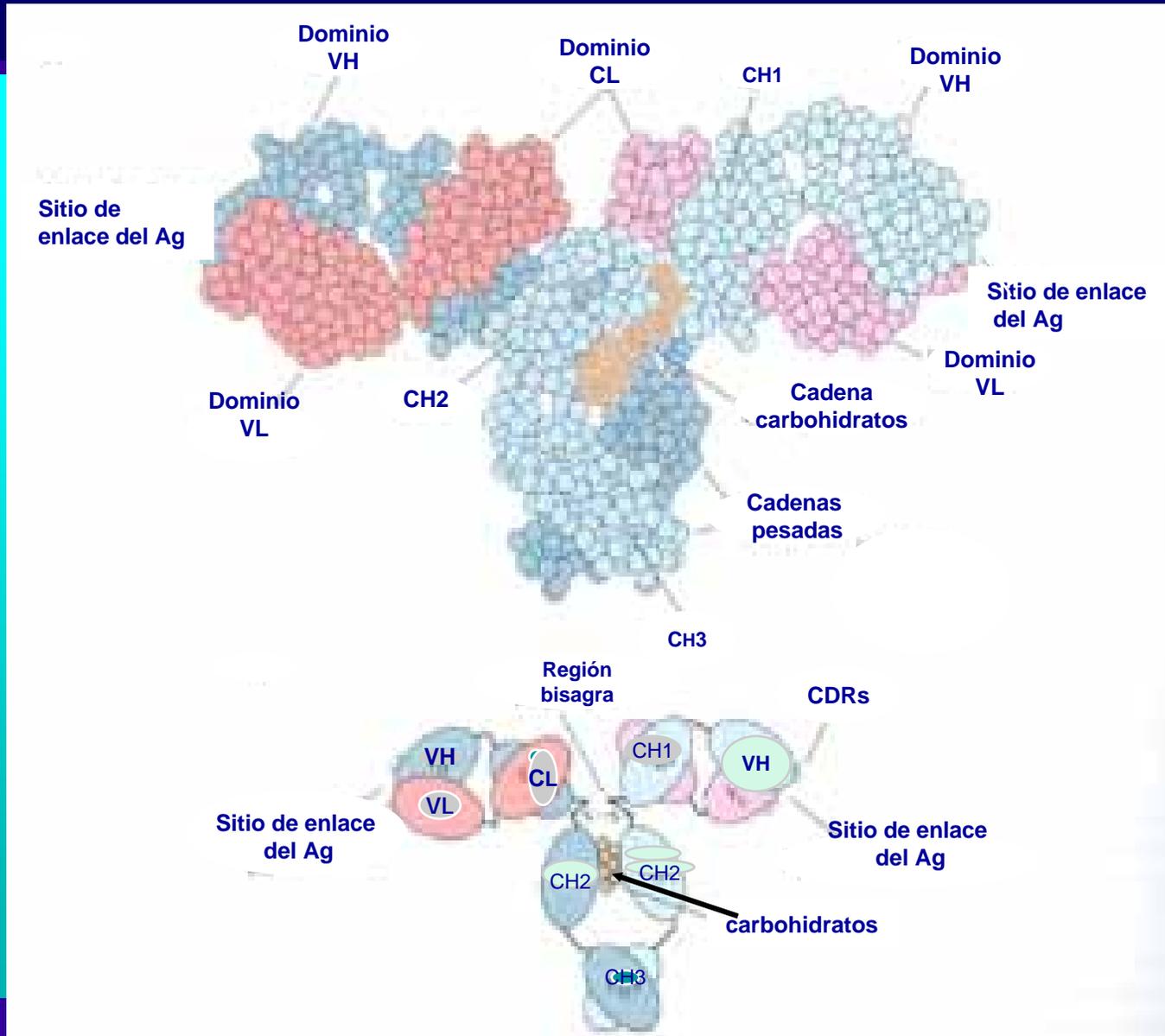
6. A pesar de la estructura general común los Ac. pueden agruparse en clases y subclases, basándose en diferencias menores de sus características físicoquímicas como el tamaño, carga y solubilidad

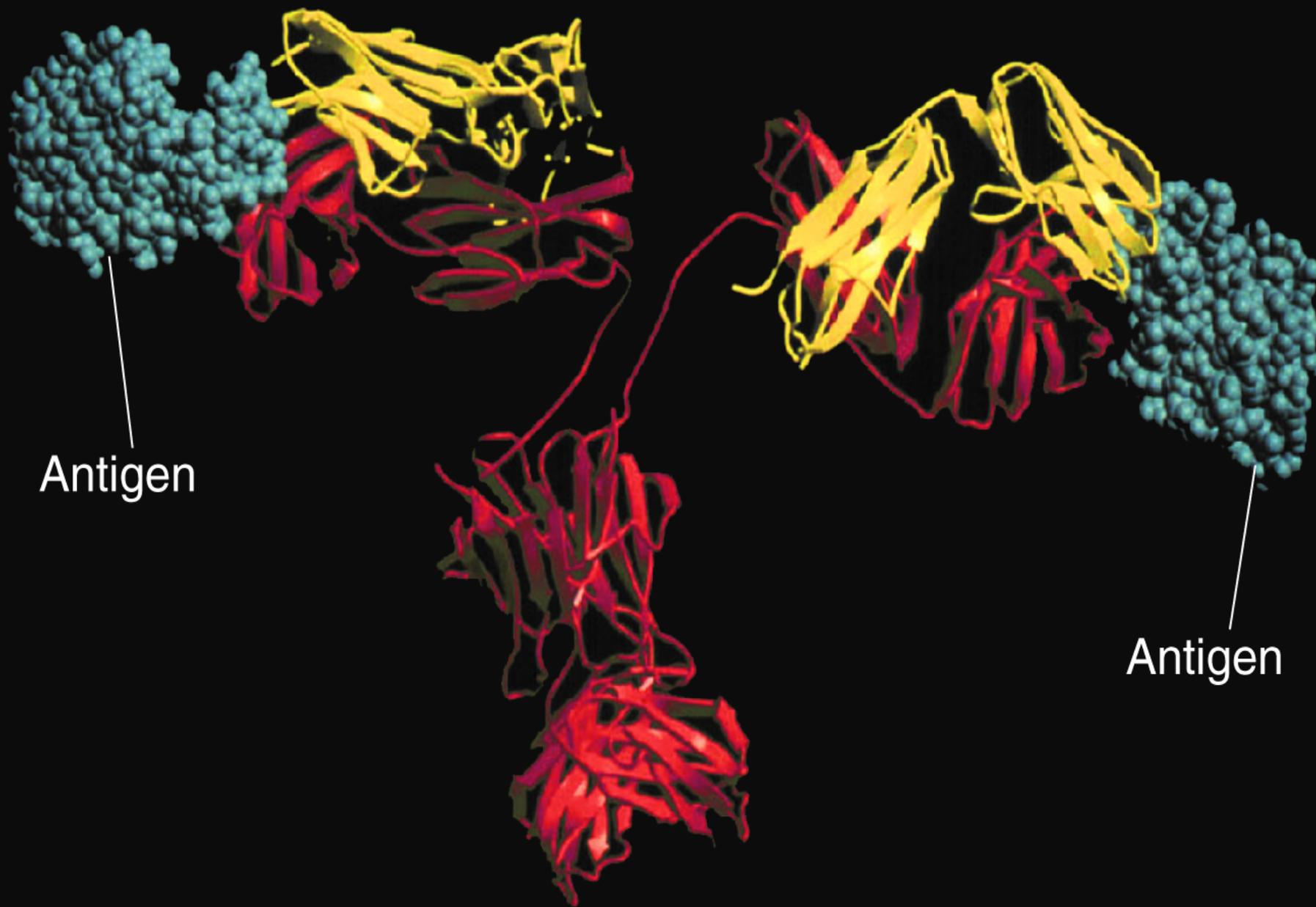
7. Existen potencialmente más de 10^8 anticuerpos de estructuras diferentes en cada individuo, teniendo en cuenta el sitio de unión con el antígeno

Cadena ligera



Interacciones entre las cadenas de la IgG





Antigen

Antigen