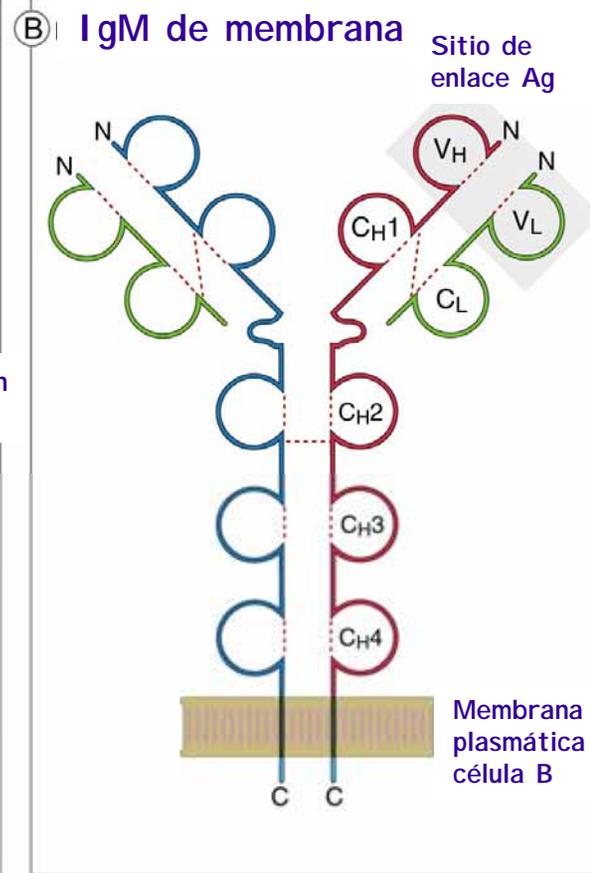
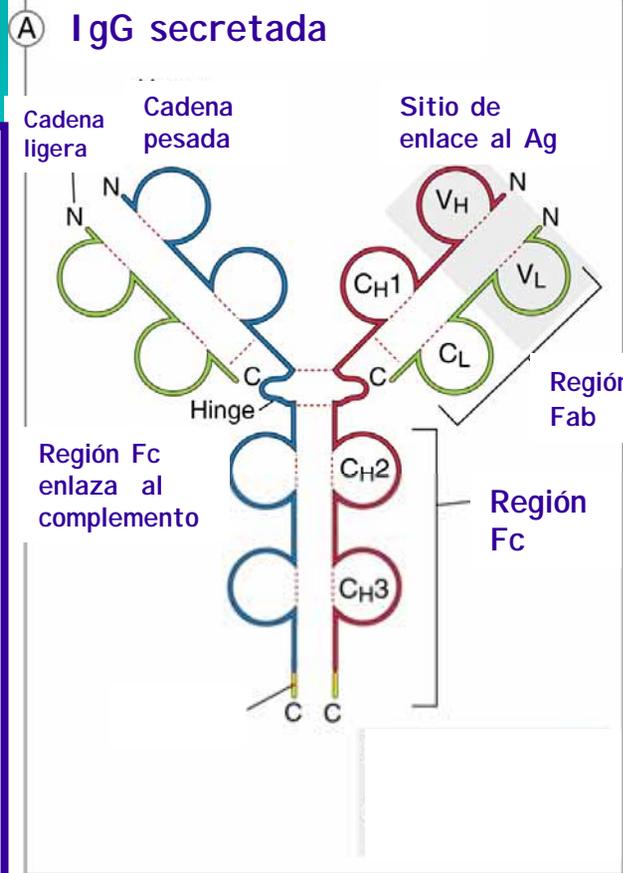
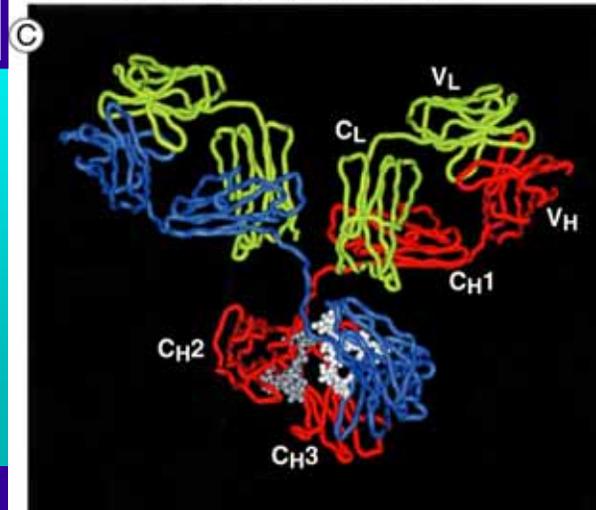


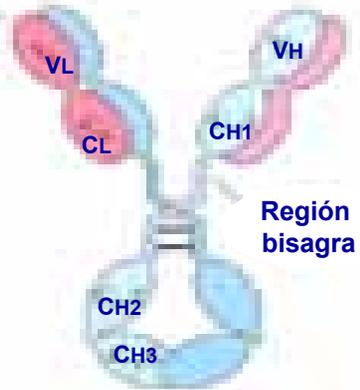
Las cadenas de todas las inmunoglobulinas tienen una estructura básica común con dominios homólogos, tipo variables y constantes. Estos además pueden distinguirse según su función en regiones: Fab (región de unión con el antígeno) y Fc (región efectora)



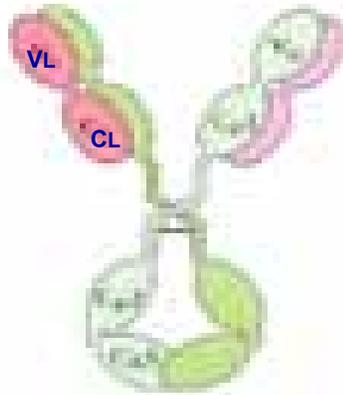
Crystal structure of secreted IgG



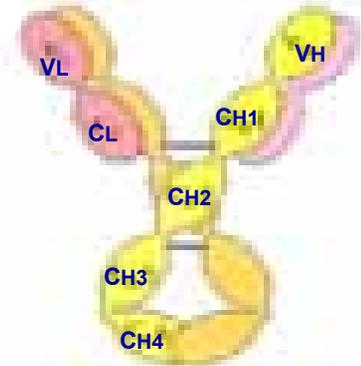
IgG



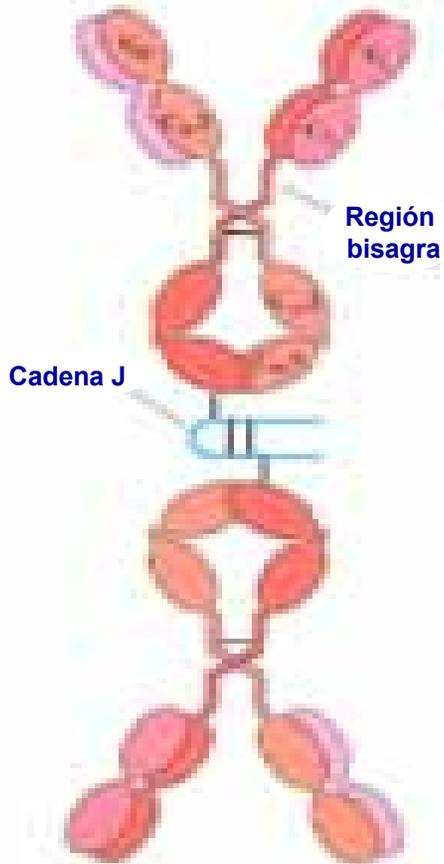
IgD



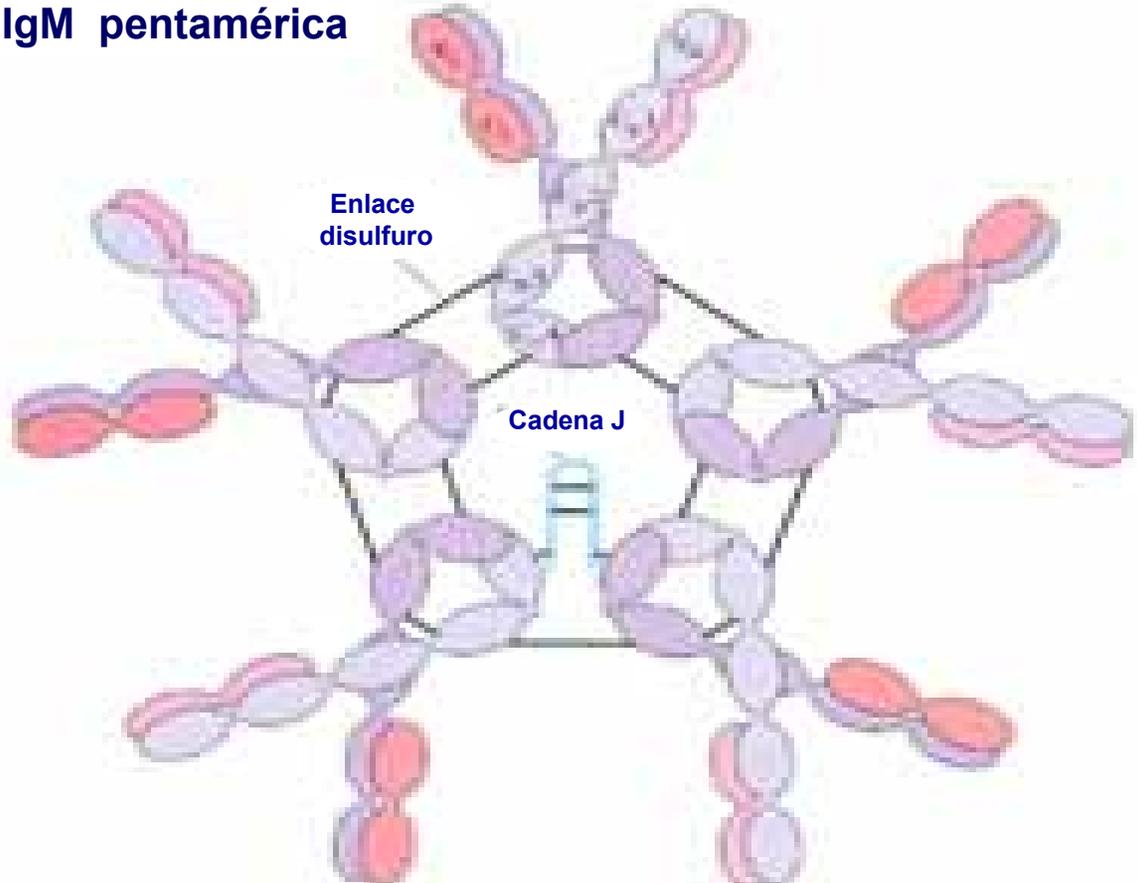
IgE



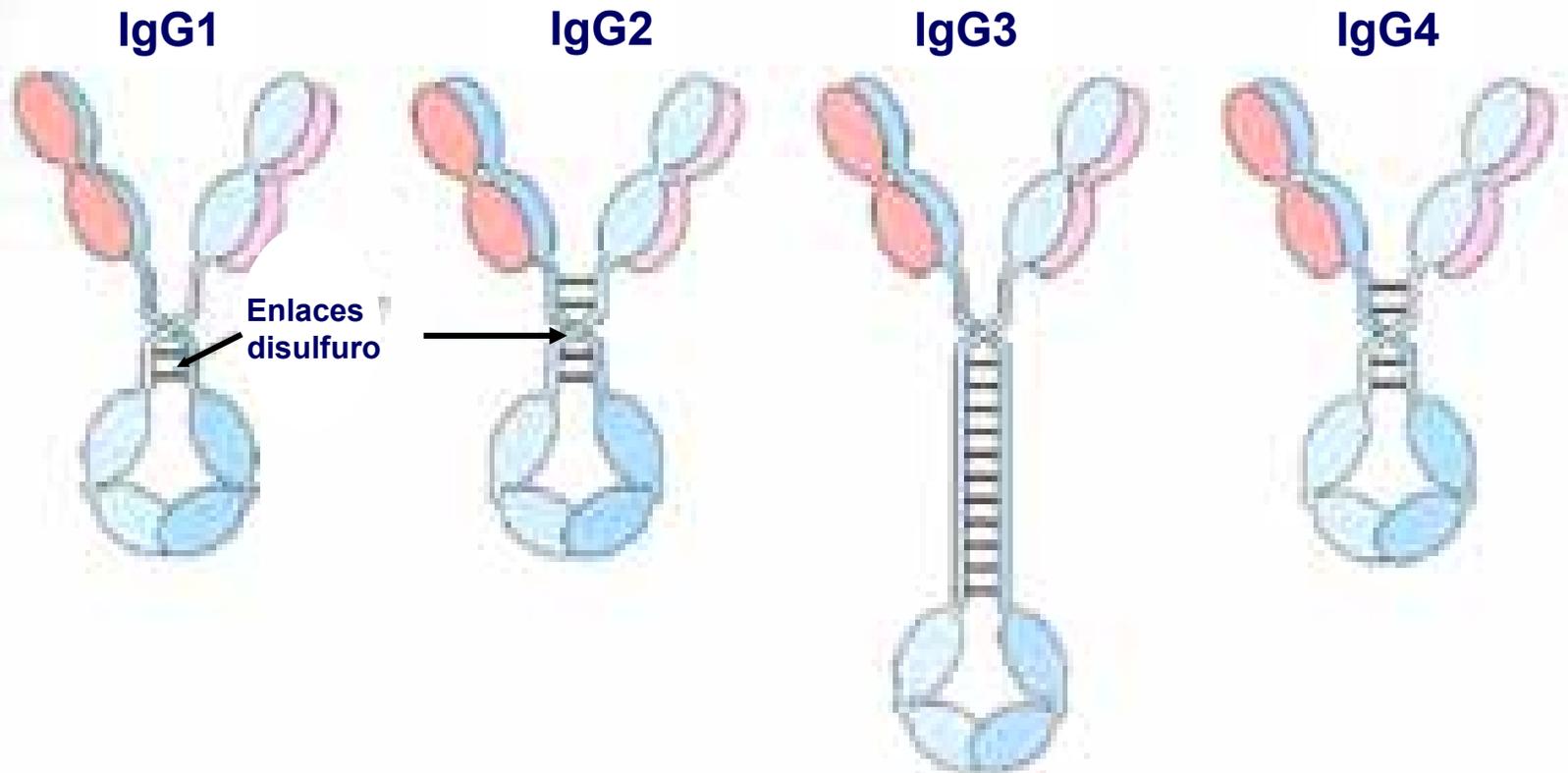
IgA dimérica



IgM pentamérica



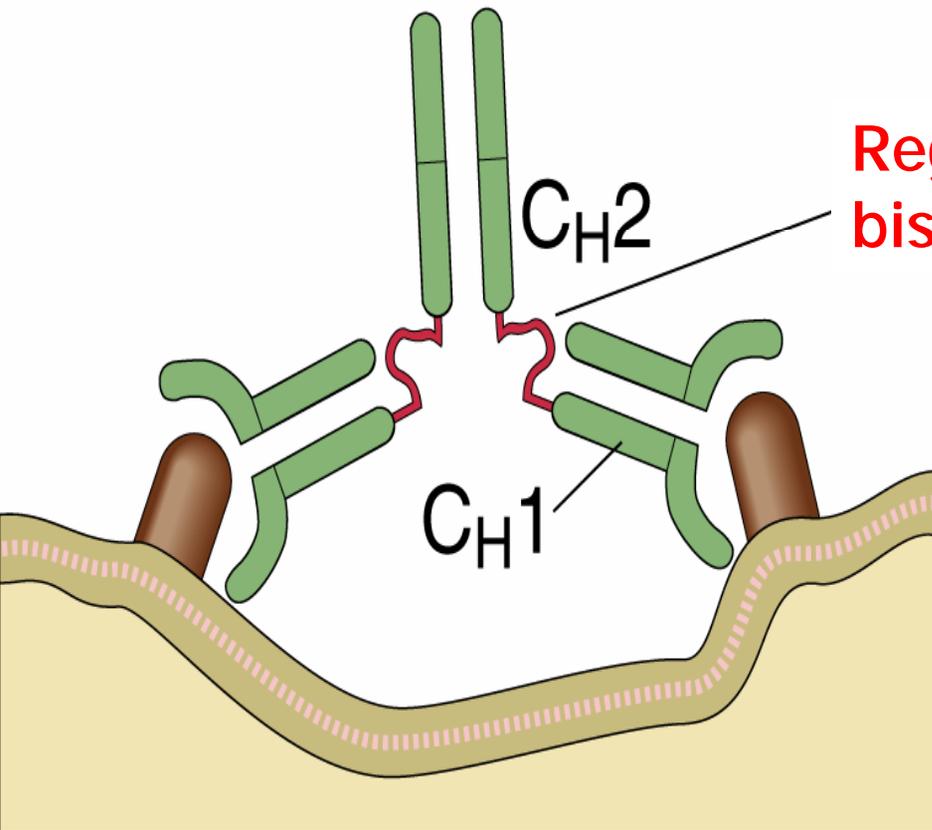
Estructura de las cuatro clases de IgG



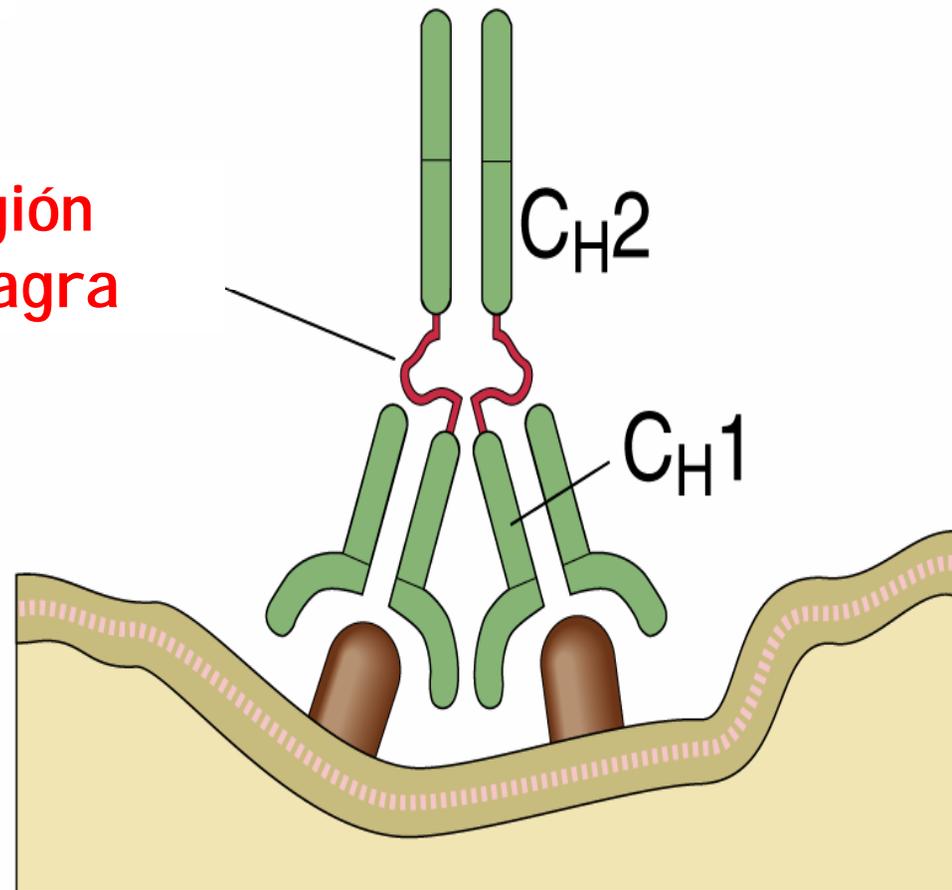
Propiedades de las subclases de IgG

Isotipo	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
•Cadena	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma 4$
•PM (kD)	150	150	180	150
•mg/mL en suero	9	3	1	0.5
• activa complemento	+	+/-	++	no
•cruza placenta	si	+/-	si	si
•enlaza Fc γ R	si	+/-	si	si
transporte a mucosa	no?	no?	no?	no?

Determinantes de superficie muy separados



Determinantes de superficie muy unidos

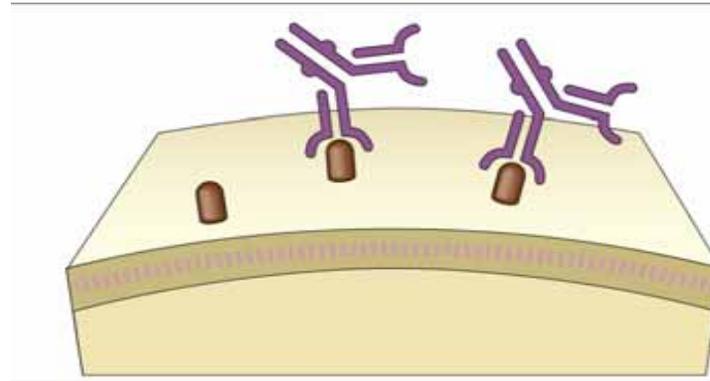


Avidez de las Inmunoglobulinas

Valencia de interacción

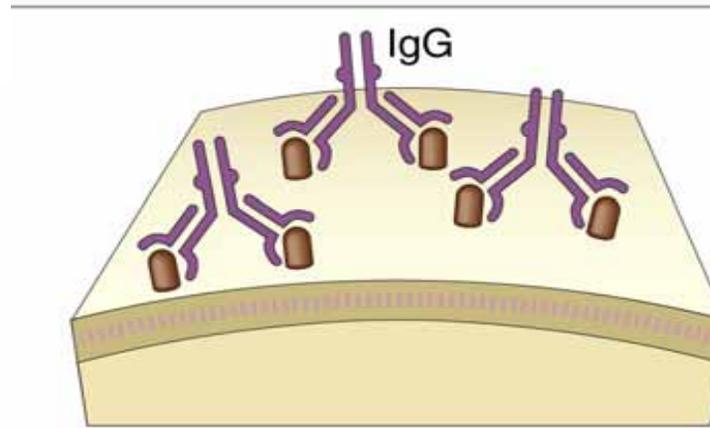
Avidez de interacción

según las valencias del antígeno



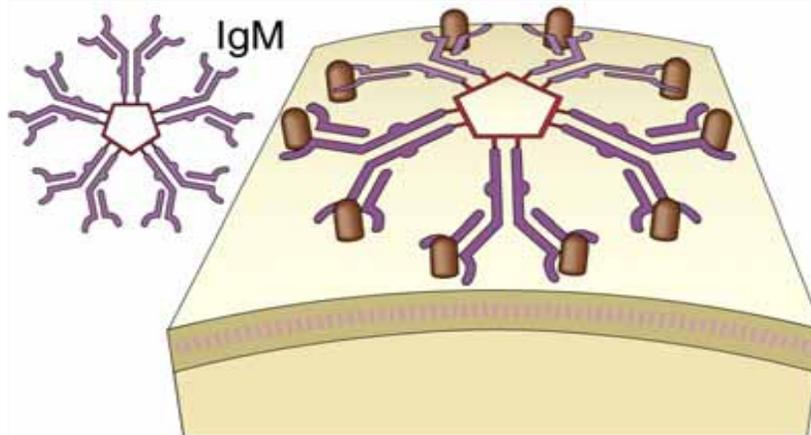
Monovalente

Baja



Bivalente

Alta



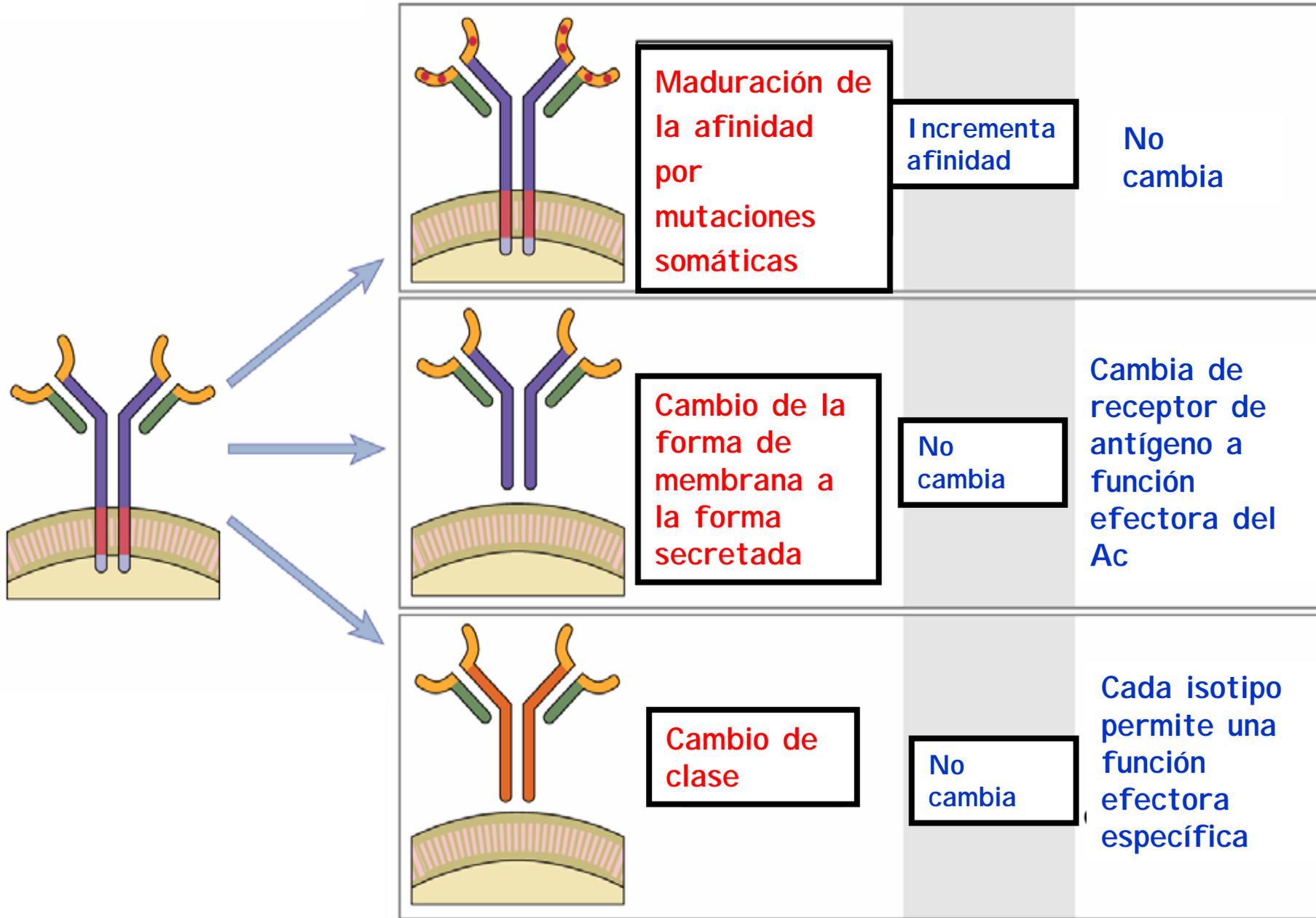
Polivalente

Muy Alta

Anticuerpo original

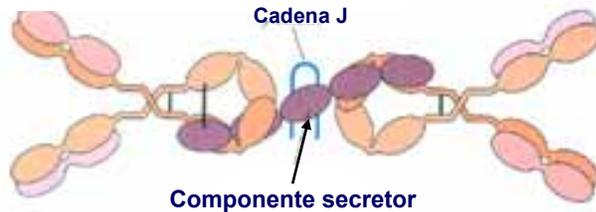
Cambios en la estructura del anticuerpo

Significado funcional
Reconocimiento del Antígeno
Función efectora

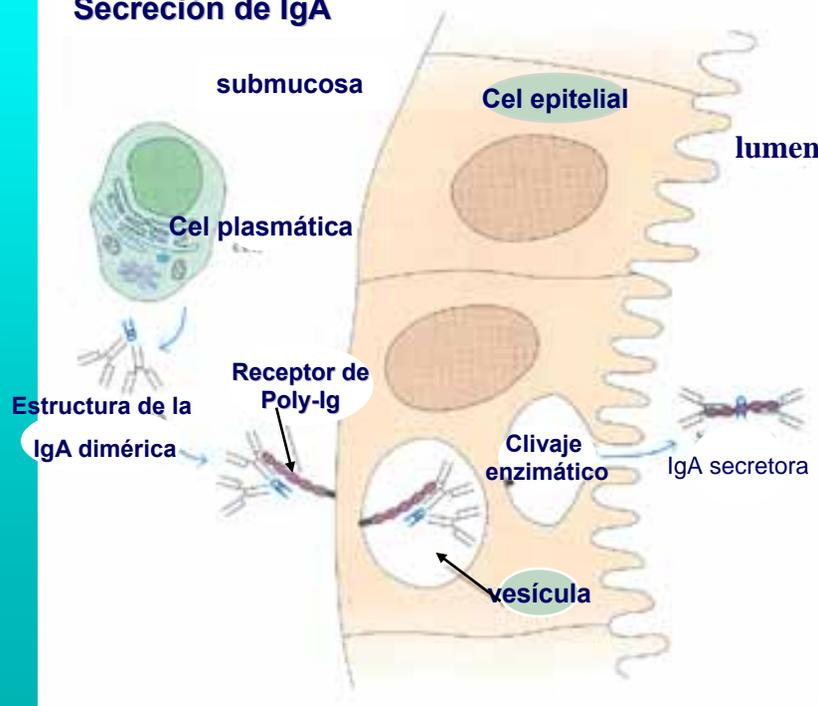


IgA dimérica

Estructura de la IgA secretora



Secreción de IgA



Estructura y formación de la Ig A secretora.

Consiste en una IgA al menos dimérica, covalentemente enlazadas por la cadena J y con el llamado componente secretor.

El componente secretor tiene 5 dominios inmunoglobulínicos y se unen por un enlace disulfuro a la IgA.

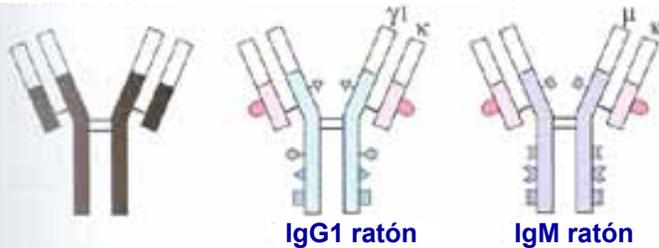
La IgA secretora se forma durante el transporte a través de las células epiteliales de las membranas mucosas.

La IgA enlaza al receptor de poly-Ig sobre la membrana basolateral de una célula epitelial y es internalizada por el receptor mediante endocitosis.

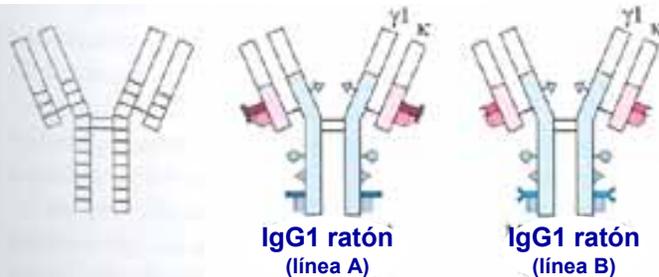
Después del transporte del complejo IgA-receptor a la superficie luminal, el poly receptor es enzimáticamente escindido liberando así a la IgA dimérica enlazada a un fragmento del componente secretor.

Determinantes antigénicos de las Igs

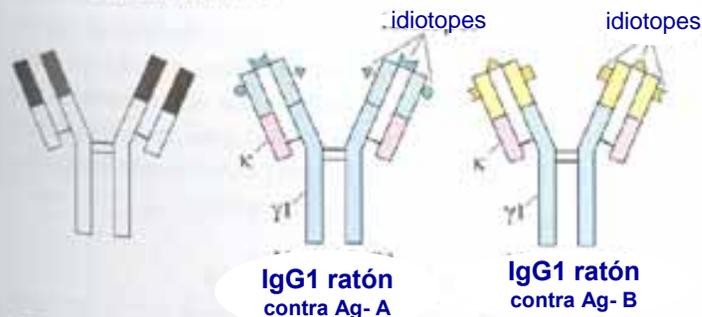
Determinantes isotípicos



Determinantes alotípicos



Determinantes idiotípicos



Se muestra la localización de cada tipo de determinante, dentro de una molécula de anticuerpo básica y dos ejemplos ilustrativos.

Determinante isotípico: son epitopos de las regiones constantes de las cadenas L y H que distinguen a las clases y subclases dentro de una especie. Igual en todos los individuos de la especie.

Determinante alotípico: puntuales diferencias en los aminoácidos de las regiones constantes de las cadenas L y H, codificados por diferentes alelos de esos genes. Presentes en diferentes individuos de una misma especie

Determinante idiotípico: formado por la secuencia de aminoácidos de las regiones variables de las cadenas L y H. Cada determinante diferente en una Ig es un idiotopo, y el conjunto de ellos en la molécula forma el **idiotipo**

Familia de las Inmunoglobulinas

Es un grupo de moléculas estructuralmente relacionadas que generalmente son glucosiladas y enlazadas a membranas.

Tienen dominios que representan las porciones de moléculas que tiene plegamientos típicos que son semejantes al plegamiento de los dominios de las Ig. Tanto hay semejanza a los dominios constantes como a los dominios variables.

En todos los casos excepto en la β_2 microglubulina el grupo COOH terminal está anclado a la membrana

Preguntas

1. Son intercambiables los términos Inmunoglobulina y Anticuerpo. Están los anticuerpos secretados sólo en el suero, y los enlazados a las membranas, sólo en las superficies de las células B.
2. ¿Cuál es la estructura básica de una molécula de Ac?
3. ¿Qué es un dominio inmunoglobulínico?
4. ¿Cuál es la función de los CDR y qué función tiene el resto del dominio variable?
5. ¿Qué tienen de especial los dominios VL y VH que los hacen capaces de interactuar con el antígeno? ¿Interactúa todo el dominio V con el Ag?
6. ¿Por qué hablamos de isotipos de Ac.? ¿Qué son los alotipos en los Ac.?
7. Argumente por qué las moléculas de anticuerpos son bifuncionales.
8. ¿Por qué se agrupan un conjunto de moléculas en la superfamilia de las Ig.?

Preguntas

9. ¿Son los términos antígenos e inmunógenos intercambiables?
10. Diga los factores que determinan la inmunogenicidad de una molécula o compuesto y explique dos de ellos.
11. ¿Qué es un inmunógeno? ¿Por qué todos los Ag. no son Inmunógenos?
12. Defina el concepto de epitopo o determinante antigénico. ¿Qué diferencia existe entre epitopos lineales y conformacionales? ¿Qué es un epitopo T ?
13. Defina los conceptos de Hapteno y transportador o carrier. Qué relaciones existen entre ellos?
¿Por que son necesarios los adyuvantes?

Paradojas en las moléculas de anticuerpos no resueltas por la genética clásica

- ♣ ¿Cómo explicar la inmensa diversidad de especificidad en las moléculas de Ac?
- ♣ ¿Cómo explicar la presencia de dos regiones, una variable (V) y una constante (C) en una misma molécula?
- ♣ ¿Cómo explicar que la región la V esté presente en otro tipos de molécula, presuntamente controlado por otros genes?

Teorías para explicar la diversidad observada en las moléculas de Ig.

♣ Teoría de la línea germinal

En el genoma contenido en las células germinales existían todos los posibles genes de la Ig.

♣ Teoría de las variaciones somáticas

El genoma contenía un pequeño número de genes para las Ig, y a partir de ello en las células somáticas se generaban las especificidades por recombinación o mutación

Modelo de Dreyer y Bennet

1965 proponen que dos genes separados codificaban las cadenas L y H.

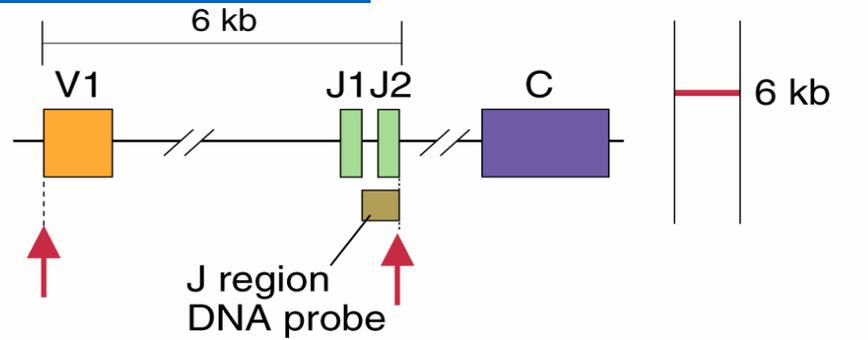
- en cada cadena hay un gen que codificaba la región variable y otro que codificaba la región constante
- sugirieron que de algún modo, esos genes se unían a nivel de DNA y formaban un mensajero continuo que se transcribía como una cadena H o L
- propusieron además que cientos de genes V eran portados por la línea germinal, pero que sólo había unos pocos genes para las regiones constantes de acuerdo al tipo o isotipo de ellas.

¿Qué ocurre realmente?

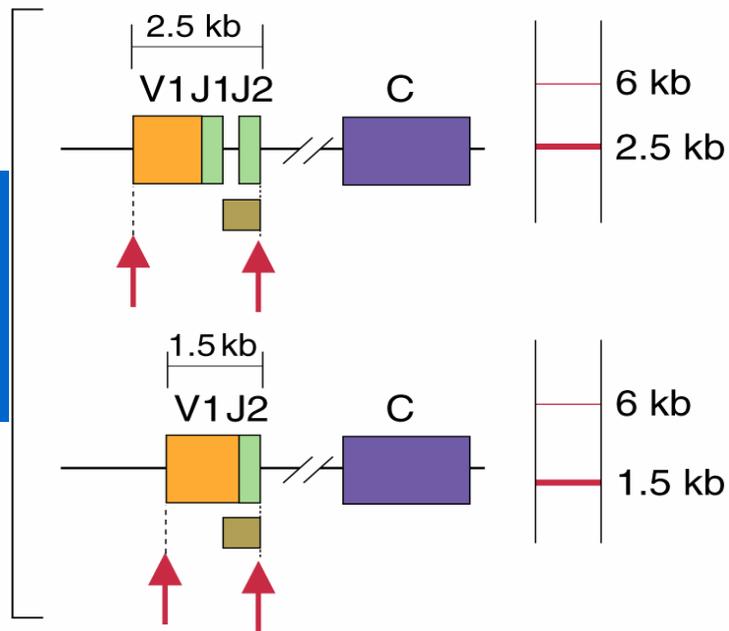
Experimentos de Tonegawa y col. (1976)

- Ellos probaron la existencia de genes separados para las regiones V y C en las inmunoglobulinas.
- Compararon la estructura de los genes de Ig de diferentes mielomas, con la estructura de los genes equivalentes, en tejido embrionario y otros tejidos no linfoides
- Demostraron que los tamaños de los fragmentos de ADN que codifican para la Ig eran diferentes en las células productoras de anticuerpos respecto a las que no producen inmunoglobulinas
- Así, ellos enunciaron por primera vez, el concepto de recombinación somática o reordenamiento de genes durante la ontogenia de las células B

ADN de Ig en células de embriones (no linfoides)



ADN de Ig de células concomitantes (linaje linfoide)



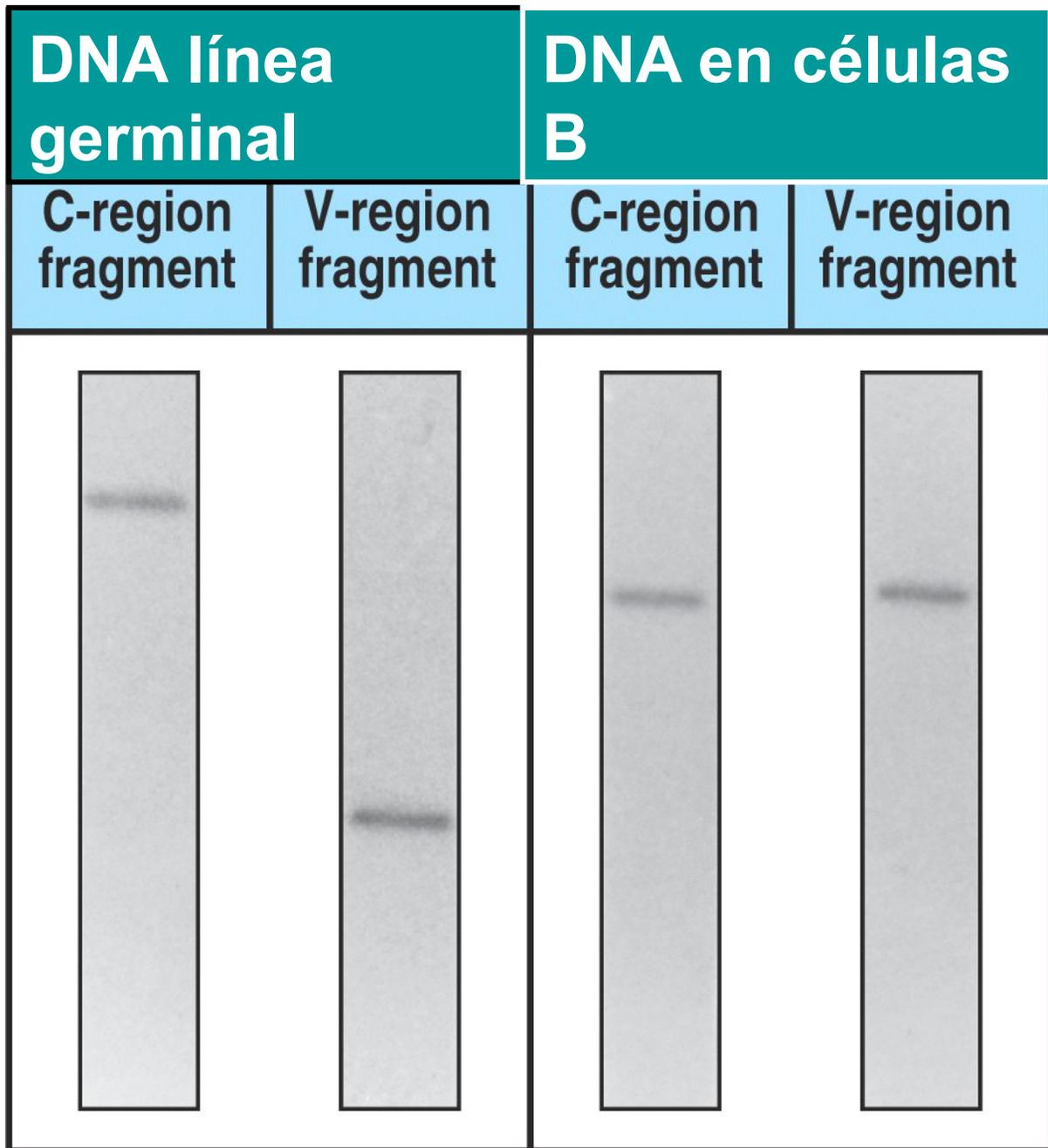


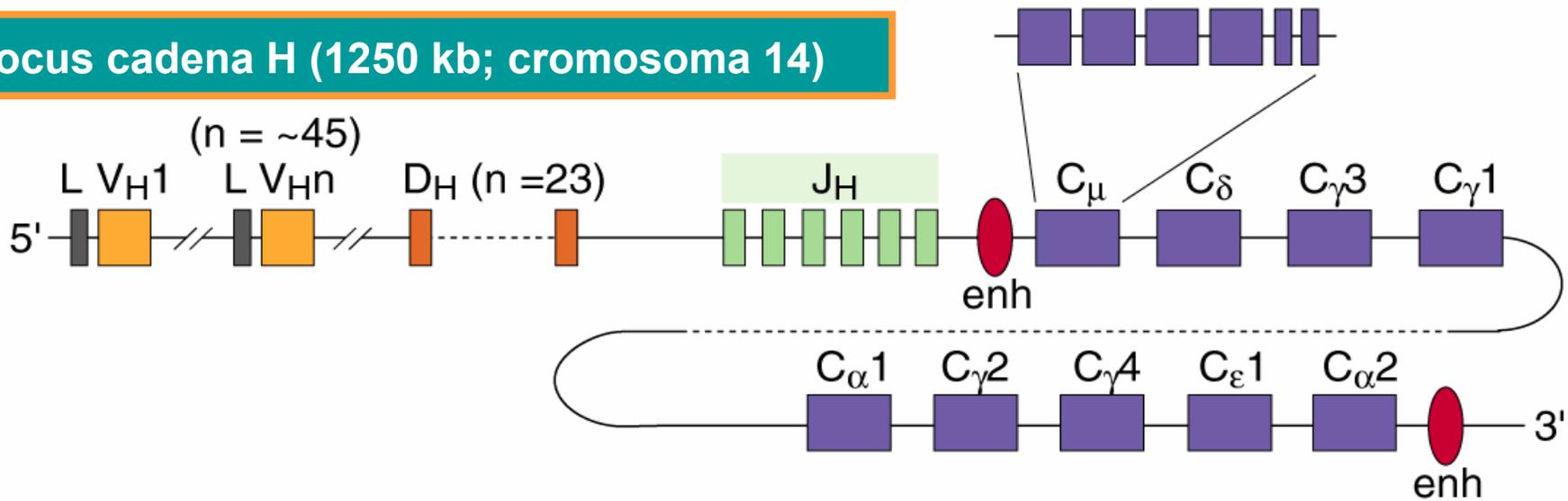
Figure 4-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Localización de los genes de las Ig

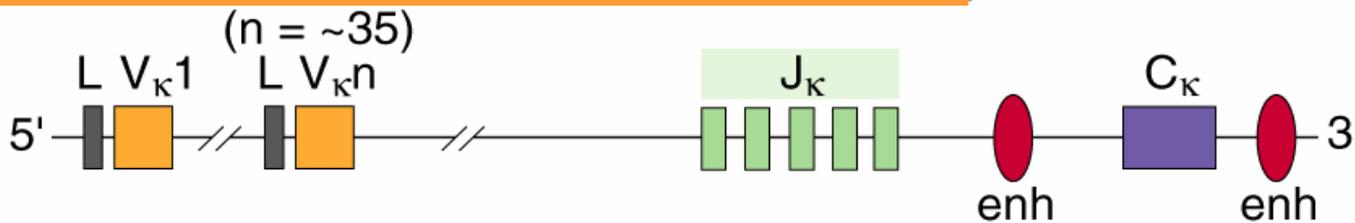
Gen	cromosoma humano	cromosoma murino
Cadena L λ	22	16
Cadena L κ	2	6
Cadena H	14	12

Línea germinal de humano

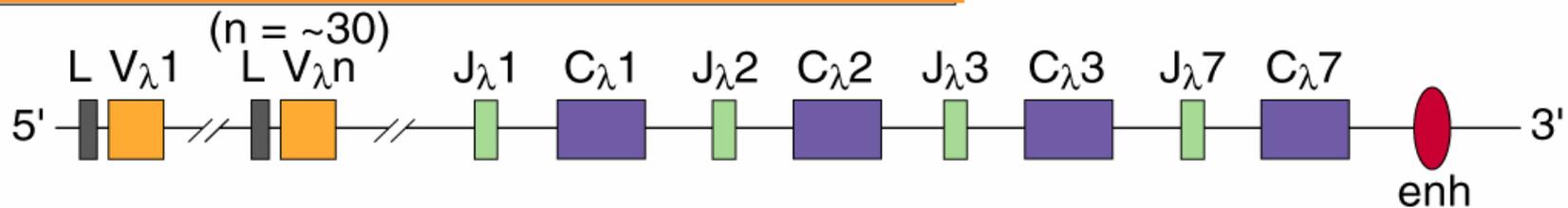
Locus cadena H (1250 kb; cromosoma 14)



Locus cadena κ (1820 kb; cromosoma 2)



Locus cadena λ (1050 kb; cromosoma 22)

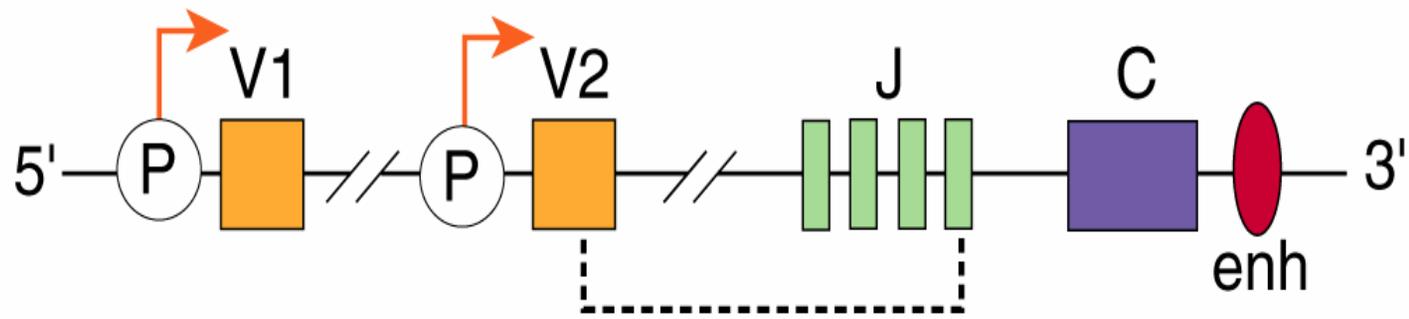


•
•
•

¿Cómo ocurre el reordenamiento de los genes en la cadena ligera?

•
•
•
•
•
•
•
•

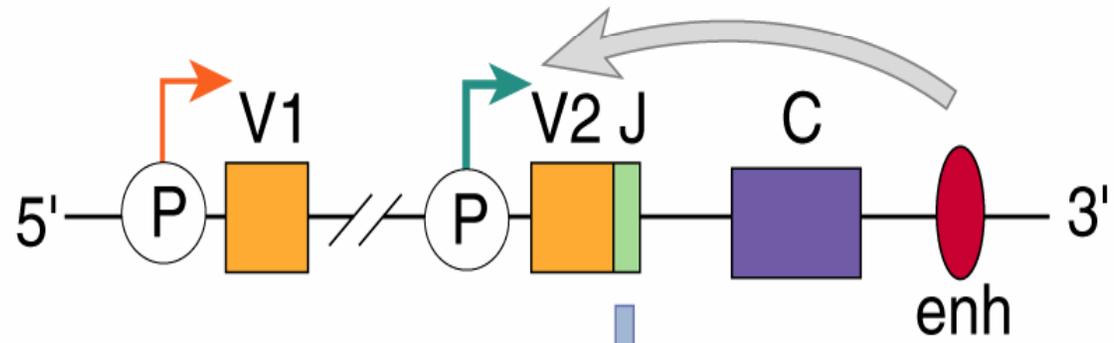
DNA Línea germinal



Recombinación

DNA

DNA Recombinado



Trascricpción

RNA



•
•
•

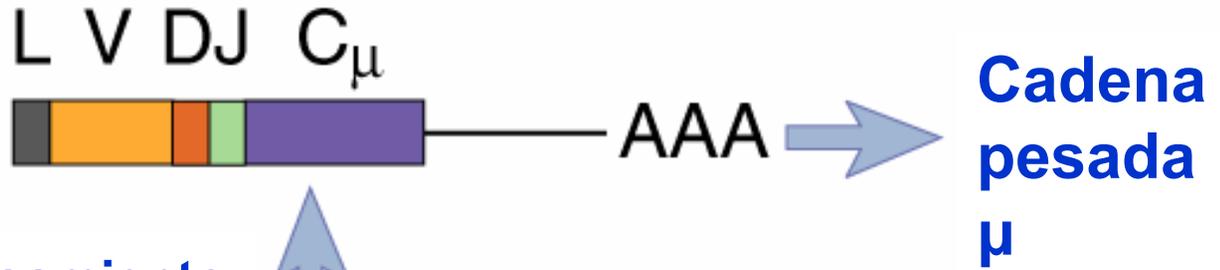


**¿Cómo ocurre la producción de
IgM o de IgD durante la
maduración de las células B?**



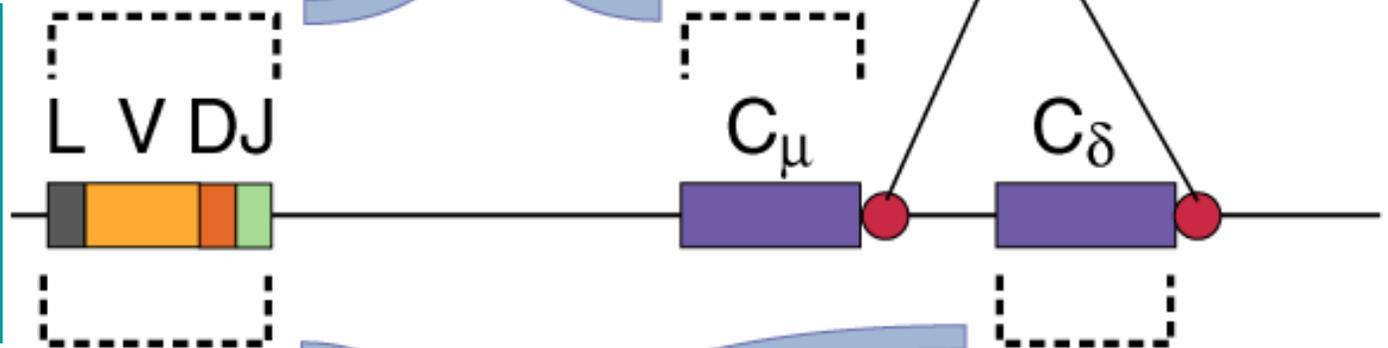
• • • • • • • • • •

ARN m de
cadena μ



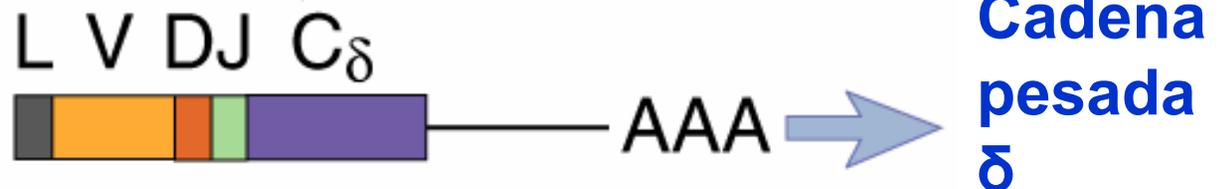
Procesamiento
del ARN

Sitios de
Poliadenilación



Transcripción
del ARN
primario

ARN m de
cadena δ



Procesamiento del
ARN

Mecanismos de variabilidad

Generación del repertorio de anticuerpos

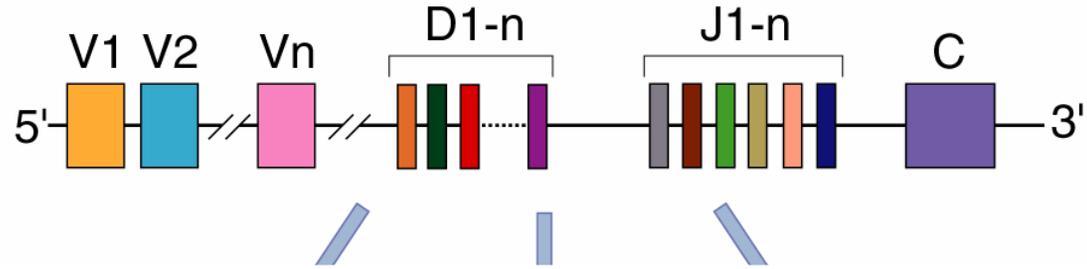
1. Diversidad combinatorial de los minigenes V-D-J de la cadena H y V-J en la cadena L
2. Diversidad por la unión de los minigenes durante el proceso de reordenamiento de las regiones V, debido a la unión imprecisa o la adición de nucleótidos.
3. Combinación de las cadenas H y L sin restricciones
4. Hipermutaciones somáticas en las regiones V

•
•
•

¿Qué mecanismo a nivel del DNA
permite el reordenamiento?

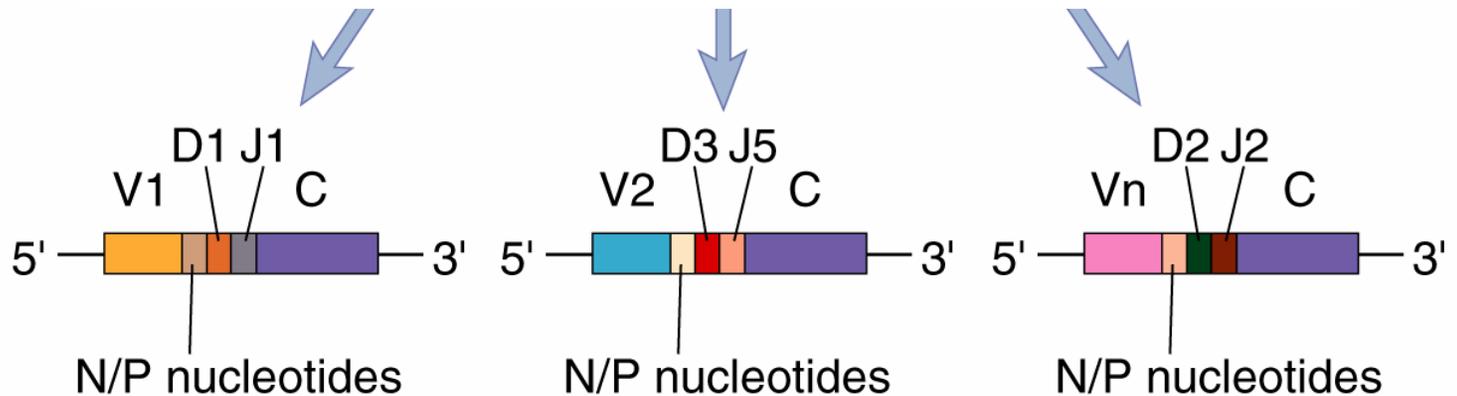
Resultados de los mecanismos de diversificación del repertorio de células B durante el desarrollo en la médula ósea.

ADN línea germinal



Recombinación somática VDJ, edición de nucleótidos N y P, transcripción y procesamiento del ARN en tres clones de células B

Expresión de ARNm en tres clones de linfocitos



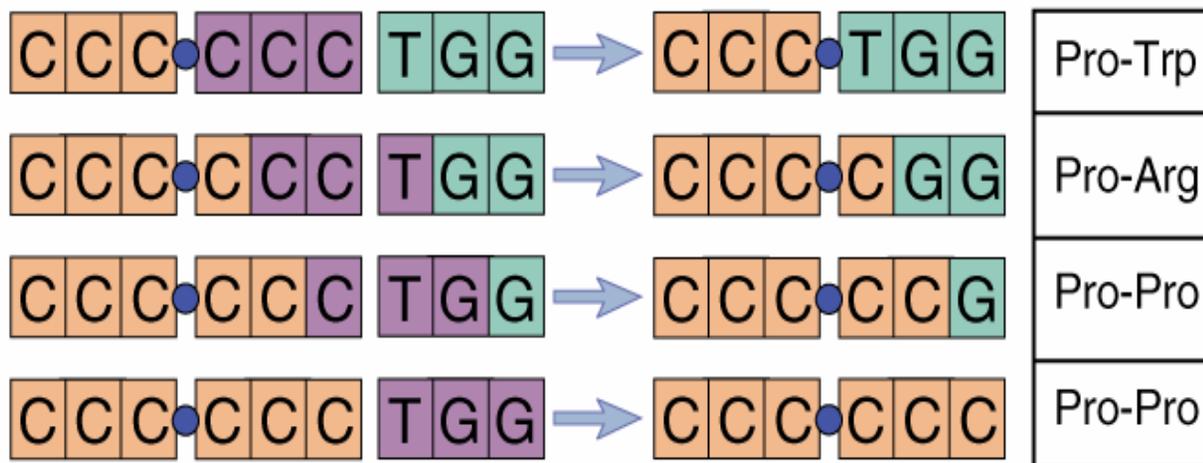
Delección de nucleótidos en las uniones de minigenes

(A)

Secuencia en línea germinal



Secuencia expresada



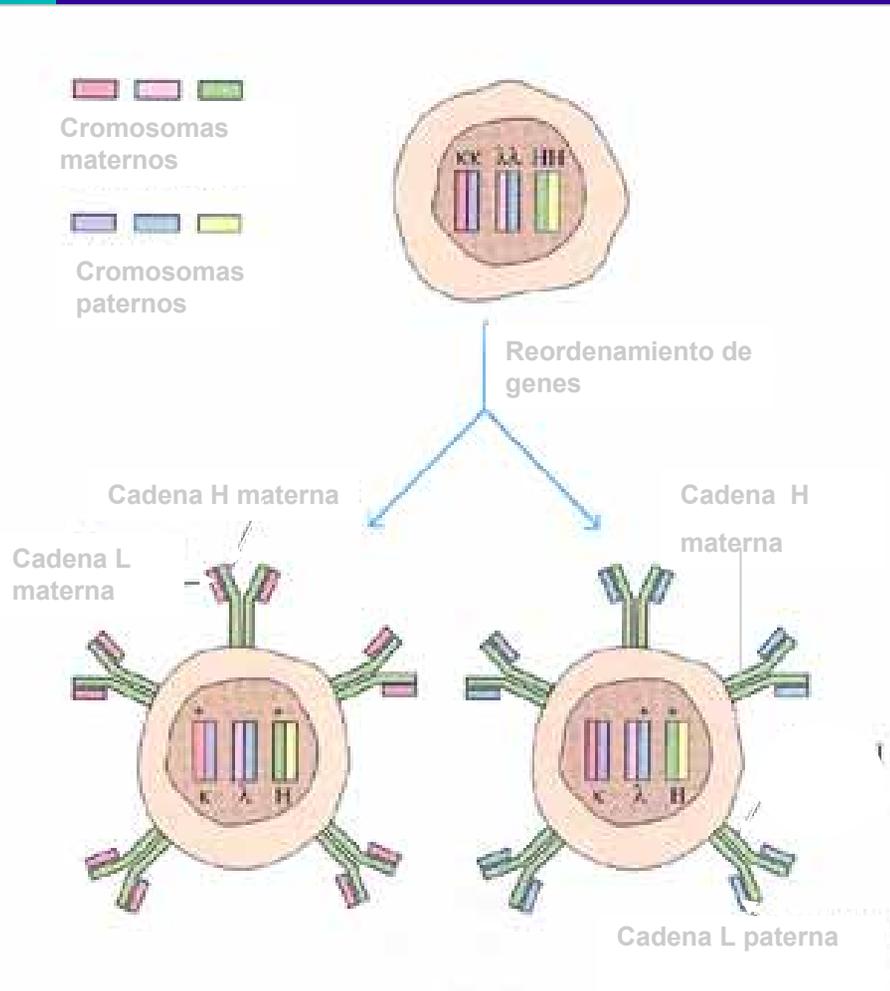
Sin marco de lectura. No se expresa



Cómo se genera la diversidad del repertorio de Ac. (en humanos)

Segmento de genes	H	K	λ
V	51	40	30
D	27	0	0
J	6	5	4
Combinación VDJ y VJ	$51 \times 27 \times 6$ = 8262	40×5 = 200	30×4 = 120
Unión al azar de H y L	$8262 \times (200 + 120) = 2.64 \times 10^6 = 2 \times 10^8$		

La exclusión alélica



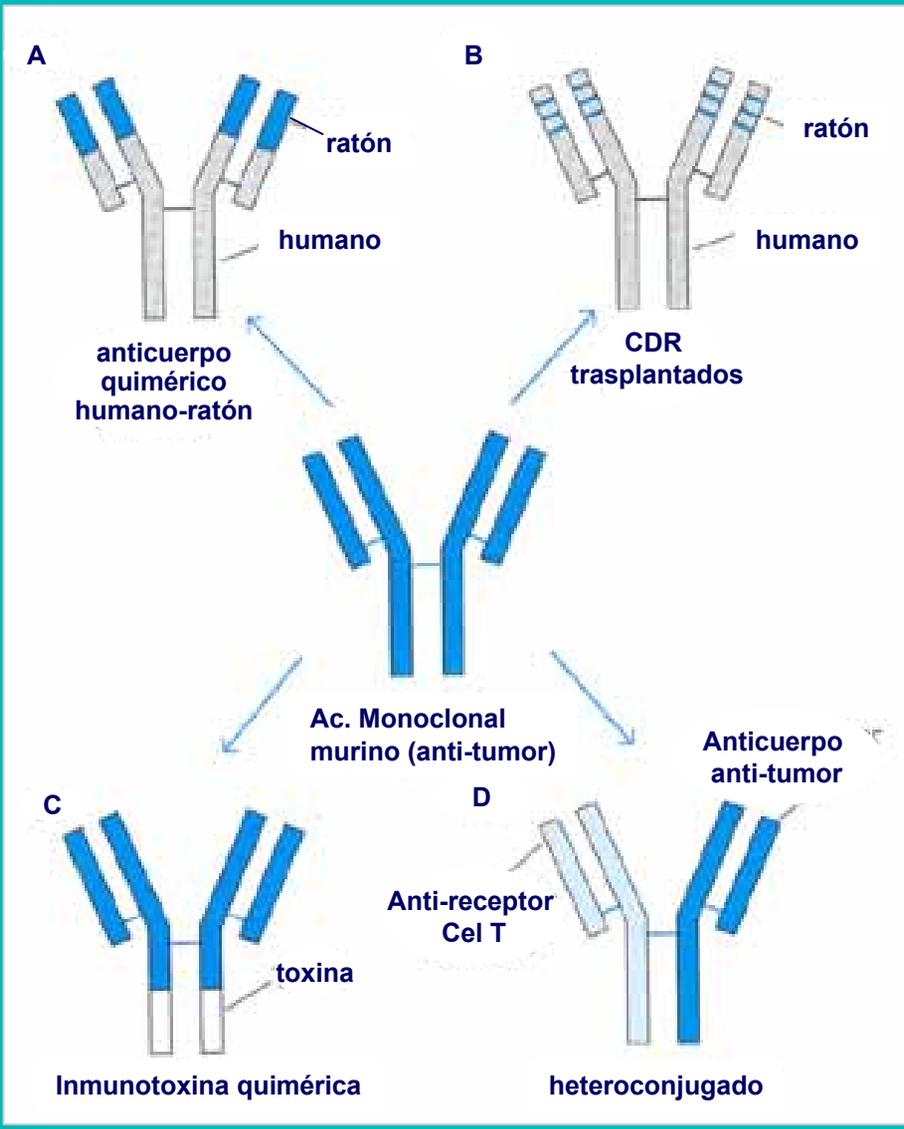
Debido a la exclusión alélica las moléculas de la Igs de una célula B, sólo pueden expresar las cadenas L o H de uno solo de los parentales.

Este mecanismo molecular asegura, que cada célula B sea específica para un epítopo dado.

La selección del alelo que participará finalmente en la molécula es totalmente al azar.

Así una Ig puede expresar las dos cadenas L y H de un mismo parental o una cadena puede ser materna y la otra paterna, en cualquier combinación posible.

Sólo las células B y T presentan exclusión alélica e isotípica.



Anticuerpos ingenierizados

Anticuerpos monoclonales quiméricos ó híbridos obtenidos por tecnología del ADN recombinante

- a) quimérico humano-ratón (sólo en las regiones V)
- b) quimérico humano-ratón (sólo en las regiones CDR)
- c) monoclonal quimérico con función de toxina
- d) anticuerpo biespecífico o heteroconjugado. Son híbridos de dos moléculas diferentes de anticuerpos