Moléculas que unen Antígeno

I. INMUNOGLOBULINAS

María Inés Becker C Ph.D.
Inmunología Básica

Facultad de Ingeniería
Universidad de C hile

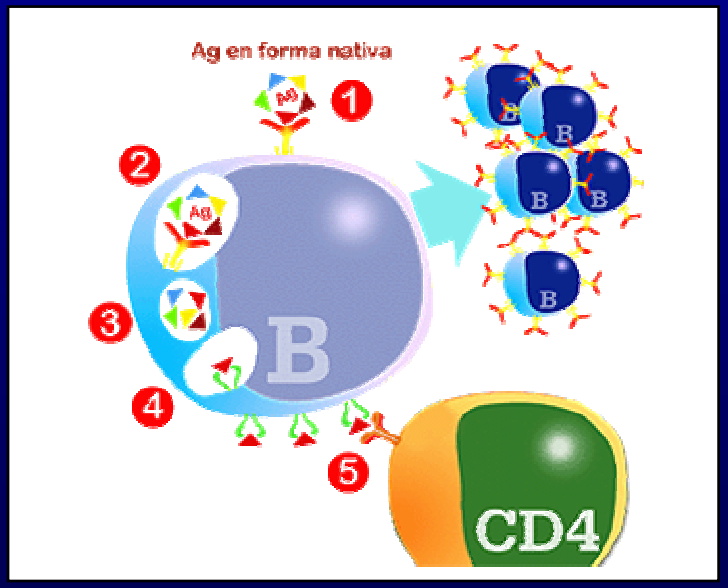
Septiembre 2007

Moléculas que unen antígeno

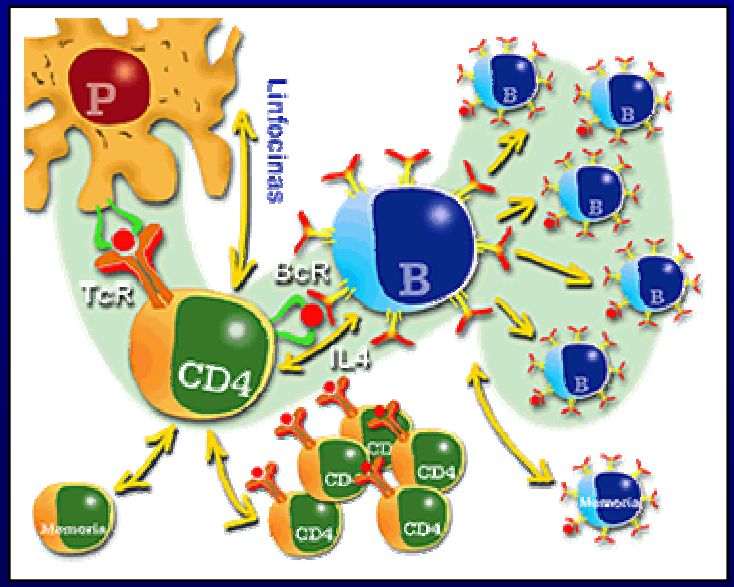
- ✓ **Anticuerpos o Inmunoglobulinas (BCR)**
- ✓ **Receptor de Células T (TCR**
- ✓ **Antígenos de Histocompatibilidad (MHC I y II)**

Producción de anticuerpos depende de la colaboración entre los linfocitos T cooperadores (T_h o helper) y los linfocitos B.

Antígenos Timo-dependientes: Ej. Proteínas



Presentación de Antígenos directamente por linfocitos B



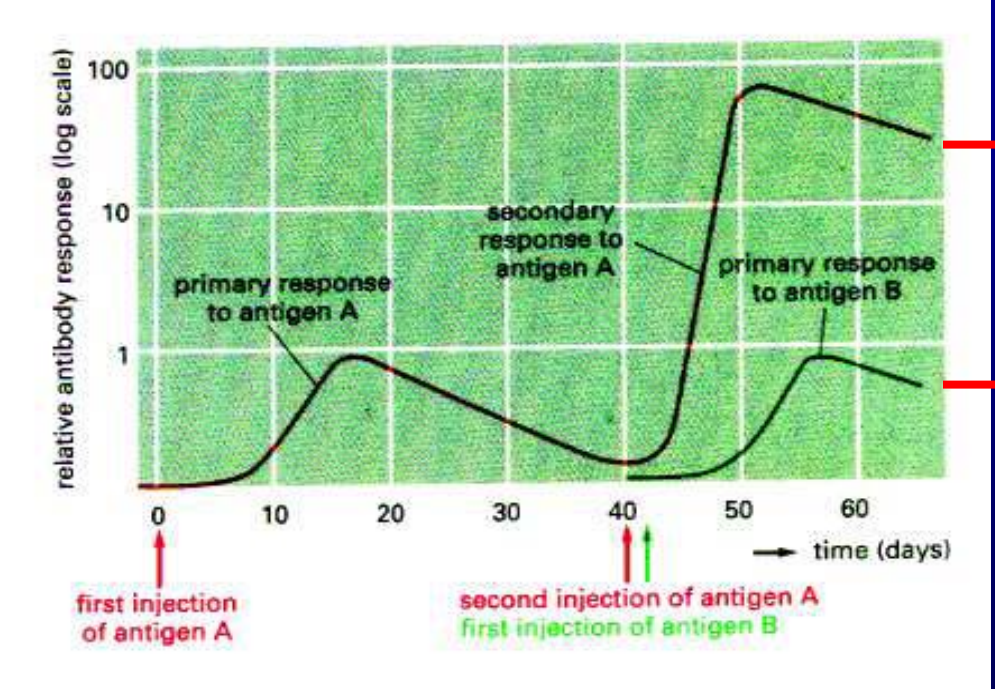
Presentación de antígenos mediante células presentadoras

Funciones de las Inmunoglobulinas

- **Activación del sistema del complemento**, conduciendo a la lisis del microorganismo.
- **Opsonización de los microorganismos**, los anticuerpos al unirse al antígeno, dan una señal a los macrófagos para su destrucción.
- **Precipitación de toxinas**, disueltas en el plasma. Así, son destruidas por los macrófagos.
- **Aglutinación de antígenos**, para facilitar la acción de fagocitos y linfocitos.
- **Activación de linfocitos**.

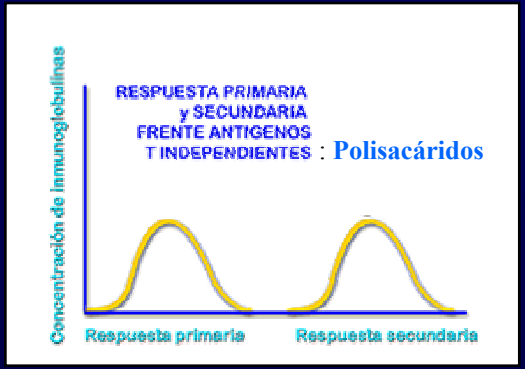
Respuesta inmune humoral

Respuestas ocurren mayoritariamente en los ganglios y el bazo



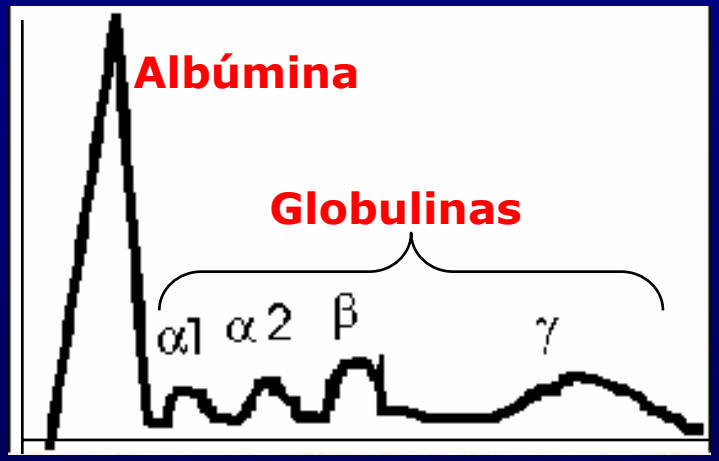
Secundaria

Primaria



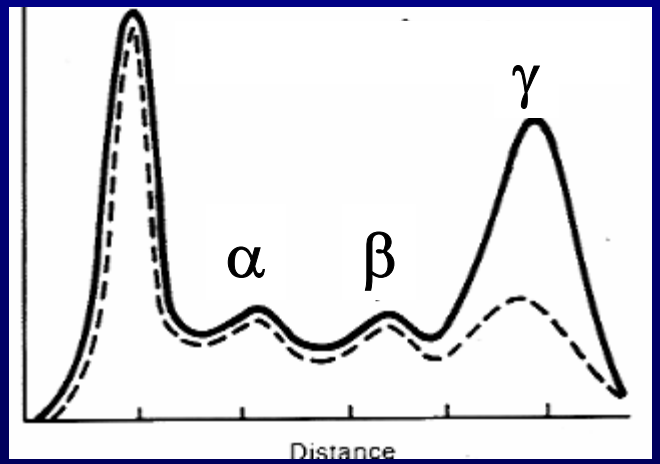
Propiedades de las Inmunoglobulinas

Ánodo (+) Cátodo (-)



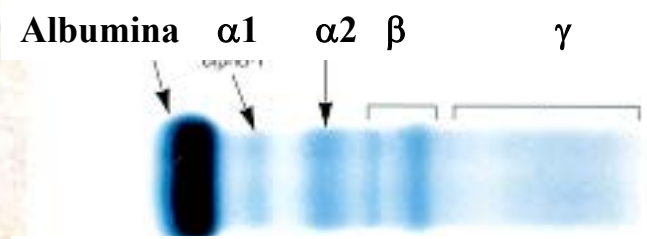
Electroforesis suero normal

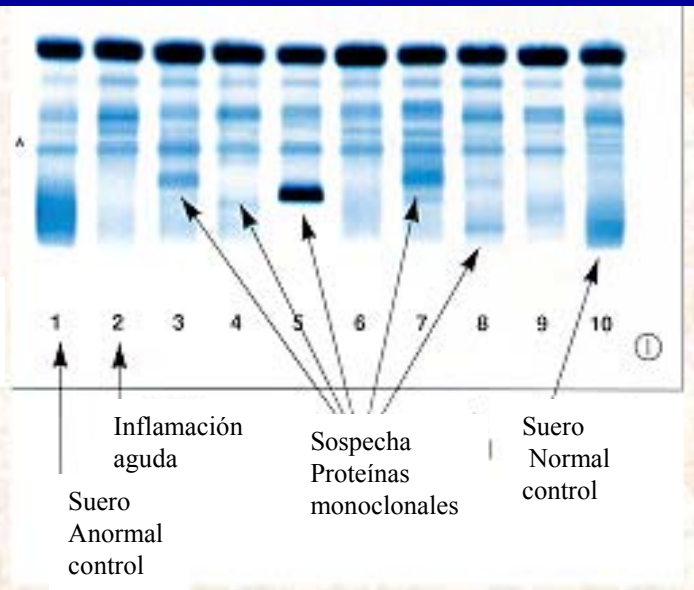
Ánodo (+) Cátodo (-)

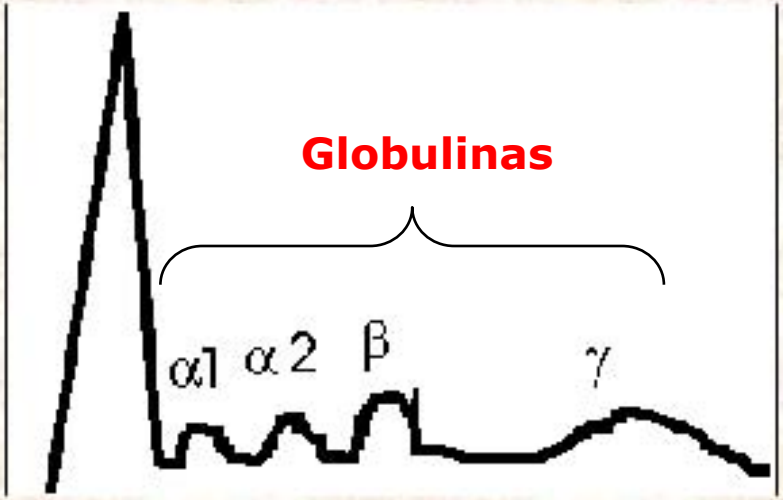


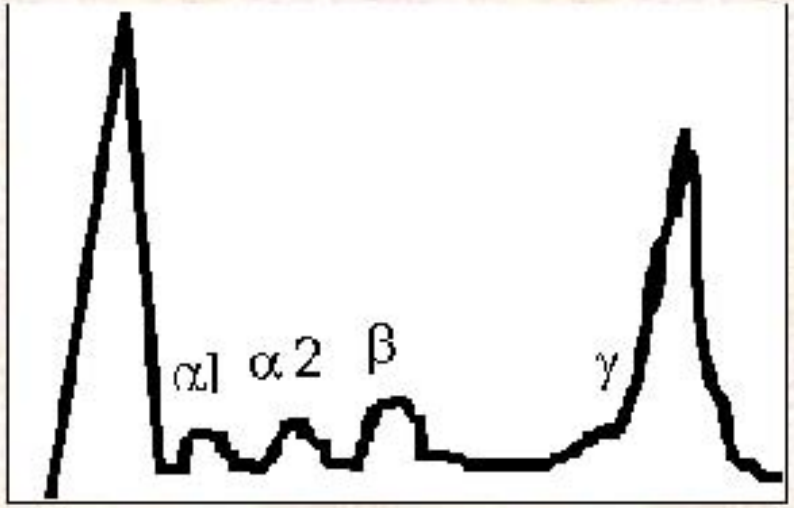
Electroforesis suero de animal inmunizado

—— Antes y ------ después de remover los anticuerpos





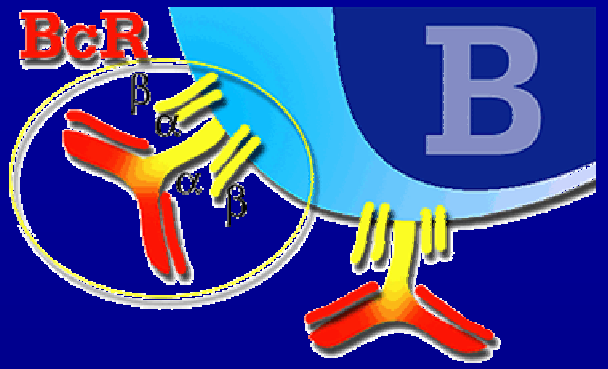


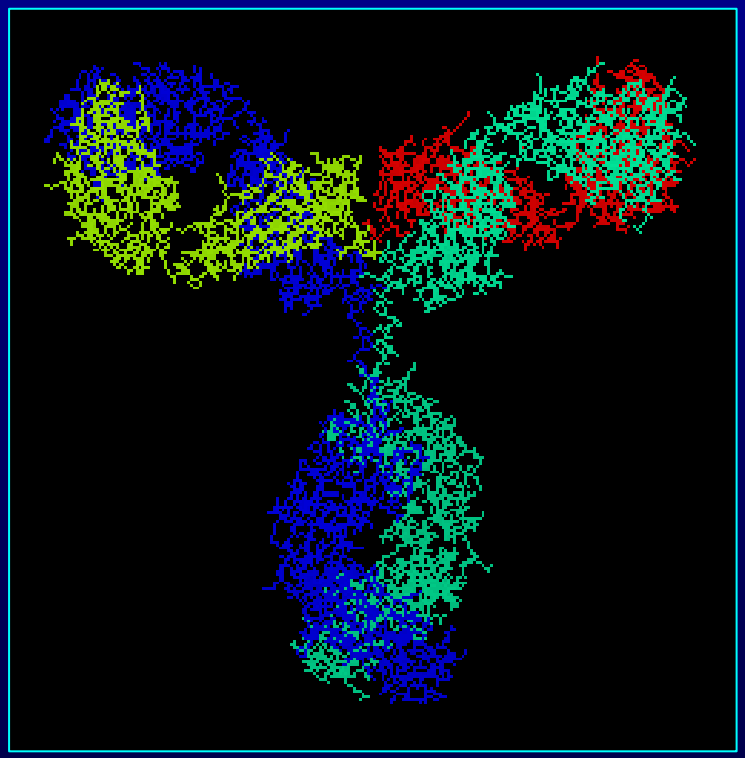


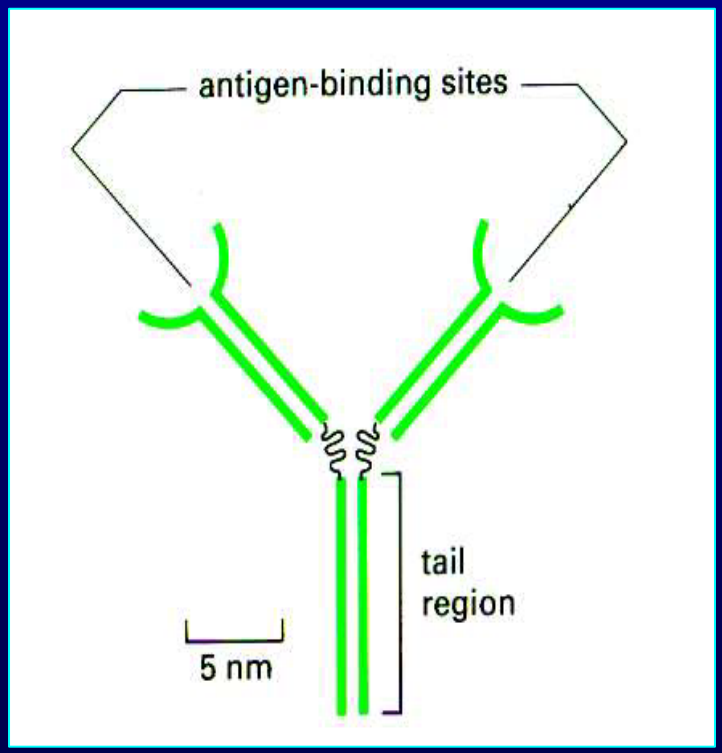
Mobilidad electroforética
Muestra suero normal

Mobilidad electroforética
Patrón proteína monoclonal (5)

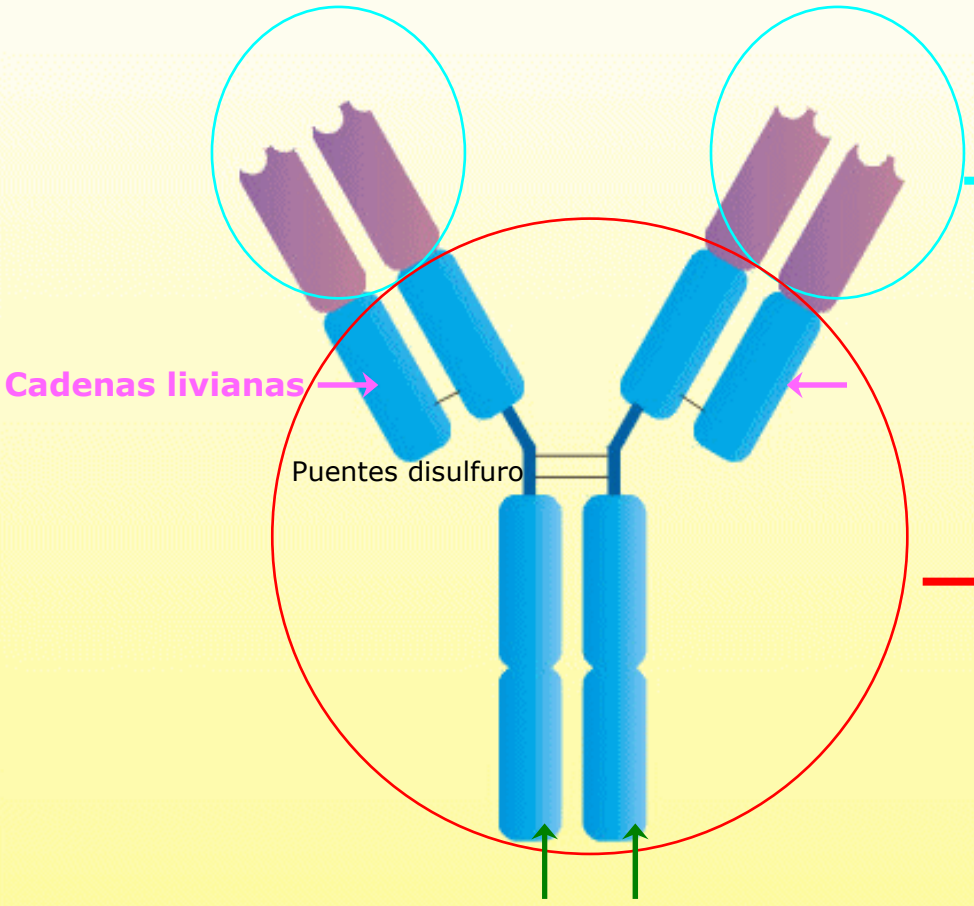
Esquema de una Molécula de Anticuerpo o Ig







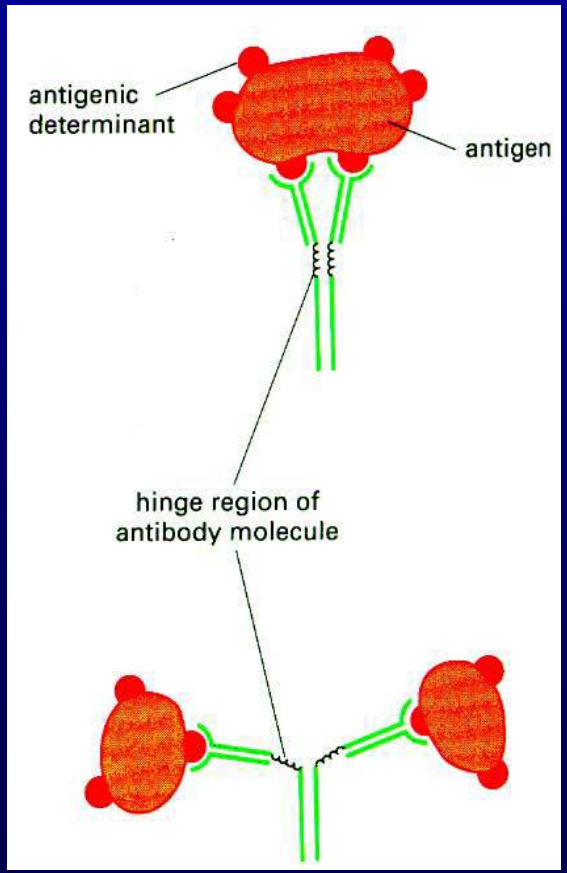
ESTRUCTURA DE UNA INMUNOGLOBULINA



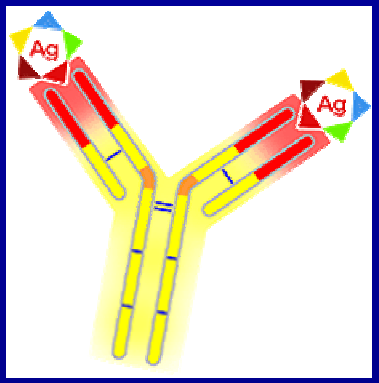
Regiones Variables
V_H y V_L

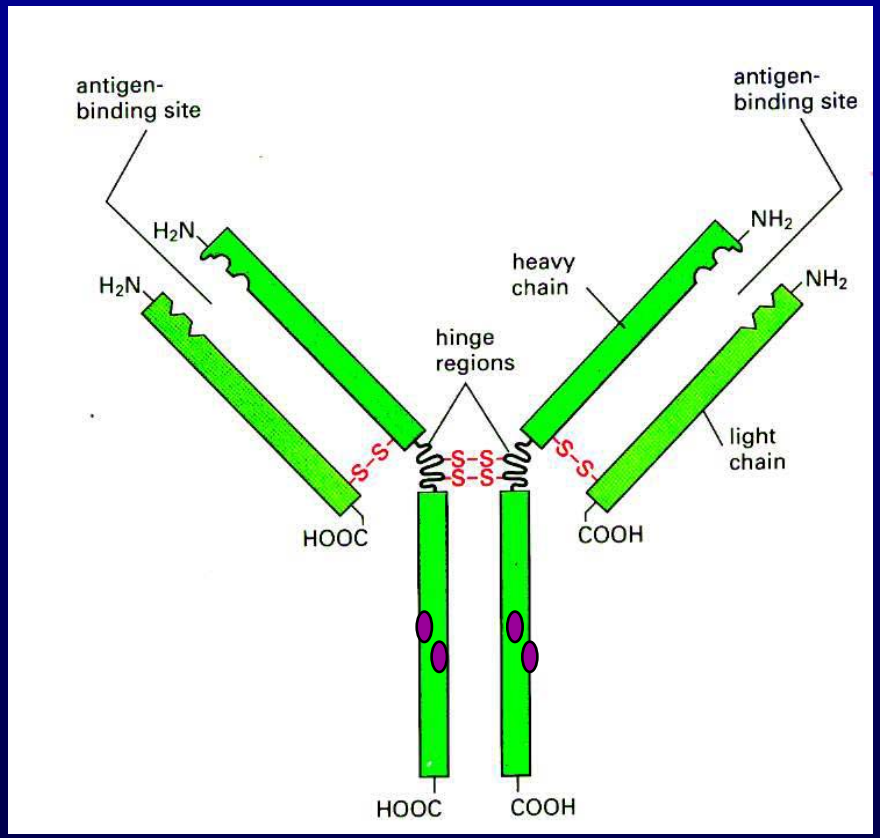
Regiones Constantes
C_H y C_L

La Región Bisagra de una Molécula de Anticuerpo



Esquema Básico de una Molécula de Anticuerpo



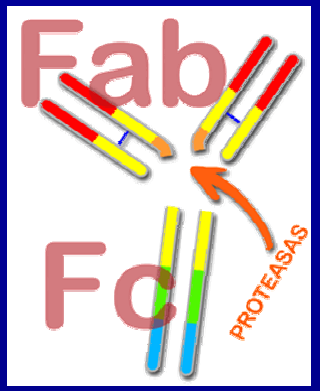


Fab

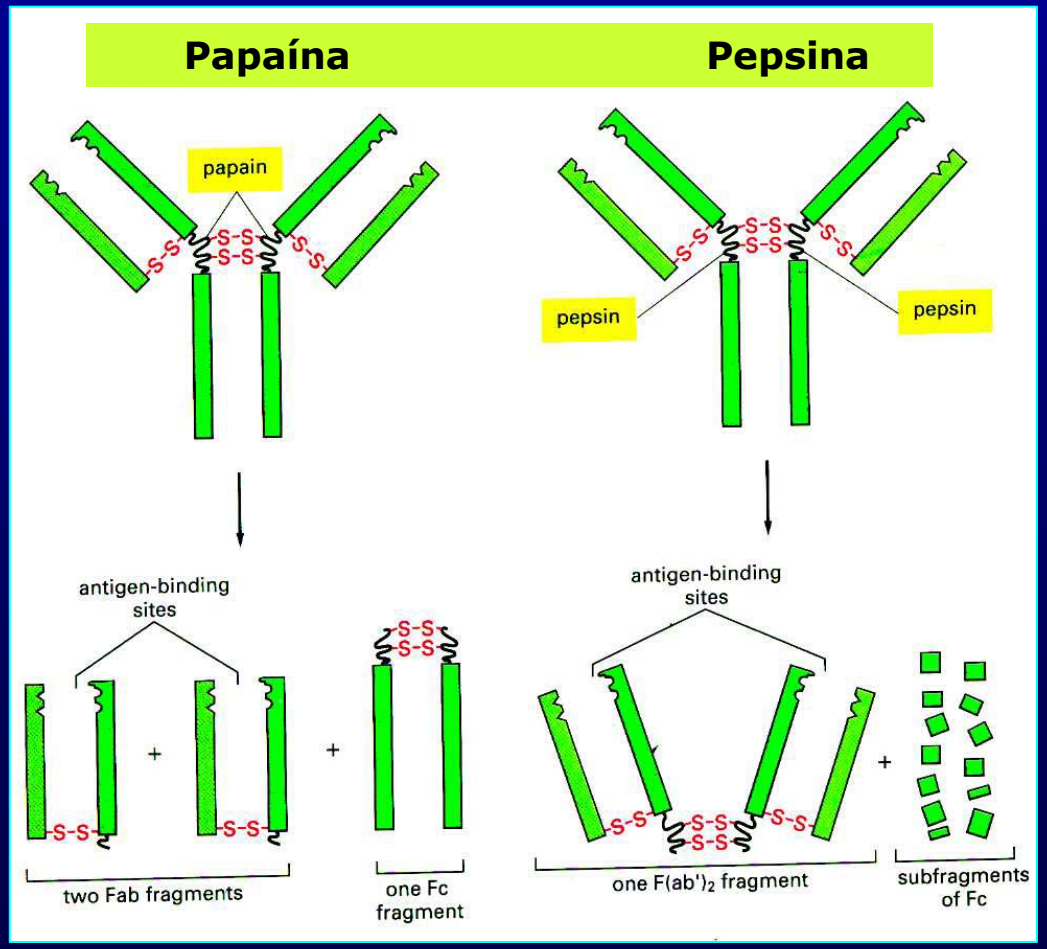
Fc

- Las inmunoglobulinas son glicoproteínas

Fragmentación de Anticuerpos con enzimas proteolíticas

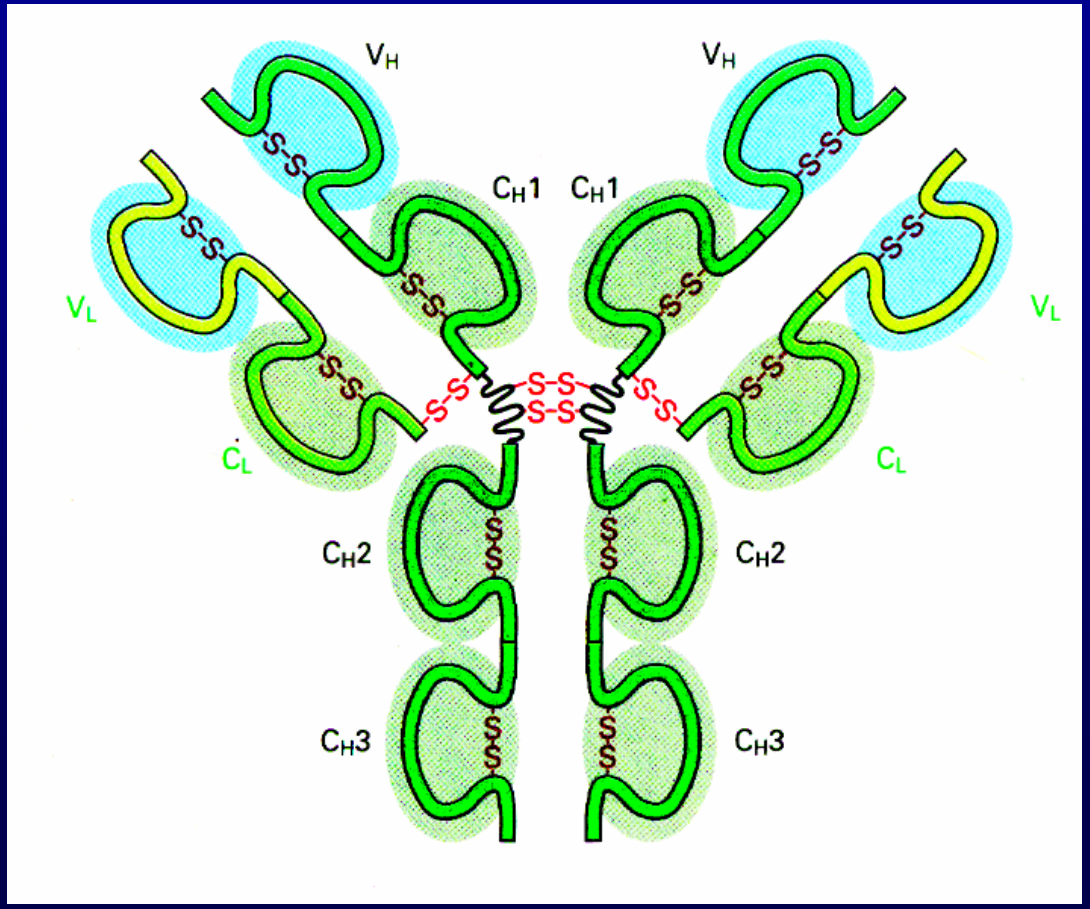


Fab



$F(ab')_2$

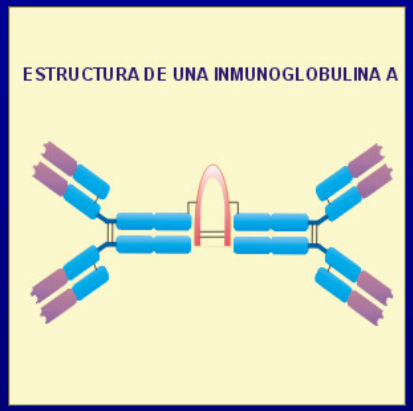
Estructura de Dominios de IgG

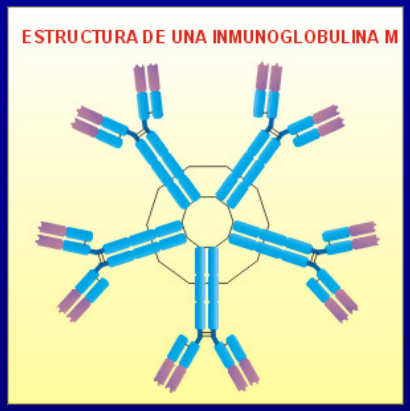


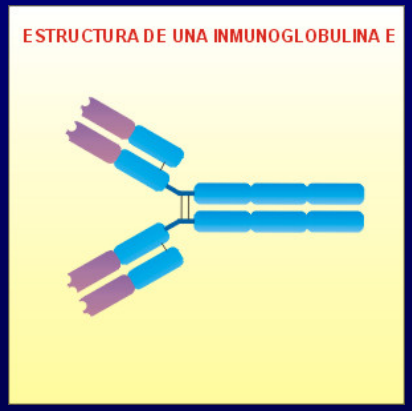
Dominios Variable
(V_H y V_L)

Dominios Constantes
(C_{H1}, C_{H2}, C_{H3} y C_L)

Clases o tipos de anticuerpos: ISOTIPOS







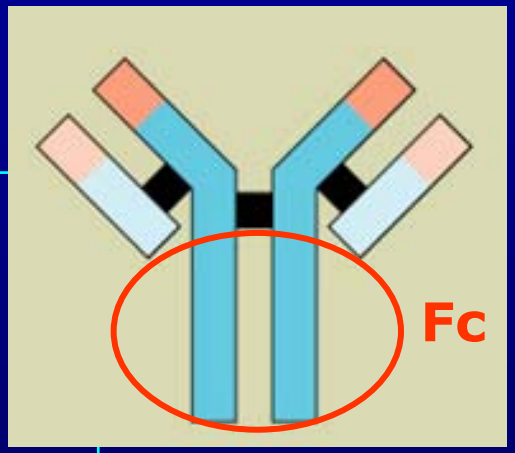
Los diferentes isotipos o clases de anticuerpos están definidos por las cadenas pesadas

Propiedades de las principales clases de Anticuerpos humanos

Propiedad	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
Cadena Pesada	μ	δ	γ	α	ε
Cadena Liviana	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ	κ o λ
Numero de subunidades	5	1	1	1, 2,3	1
Ig totales en la sangre	10%	<1%	75%	15%	<1%
Sub clases	1	1	4	2	1
Activación de complemento	+++	-	++	-	-
Cruza la placenta	-	-	+	-	-
Unión a macrófagos y neutrófilos	-	-	+	-	-
Unón a basófilos y células cebadas	-	-	-	-	+

Actividades asociadas al Fragmento Fc

- ✓ Funciones Efectoras
- ✓ Funciones Biológicas
- ✓ Eliminación de Antígeno



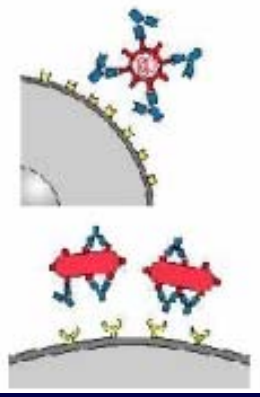
Fagocito en acción

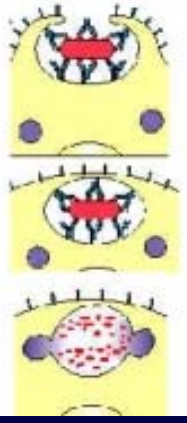
Función Efectora de los anticuerpos

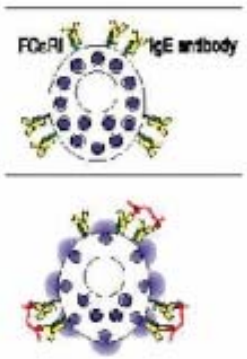
ISOTIPOS

Subclases de IgG

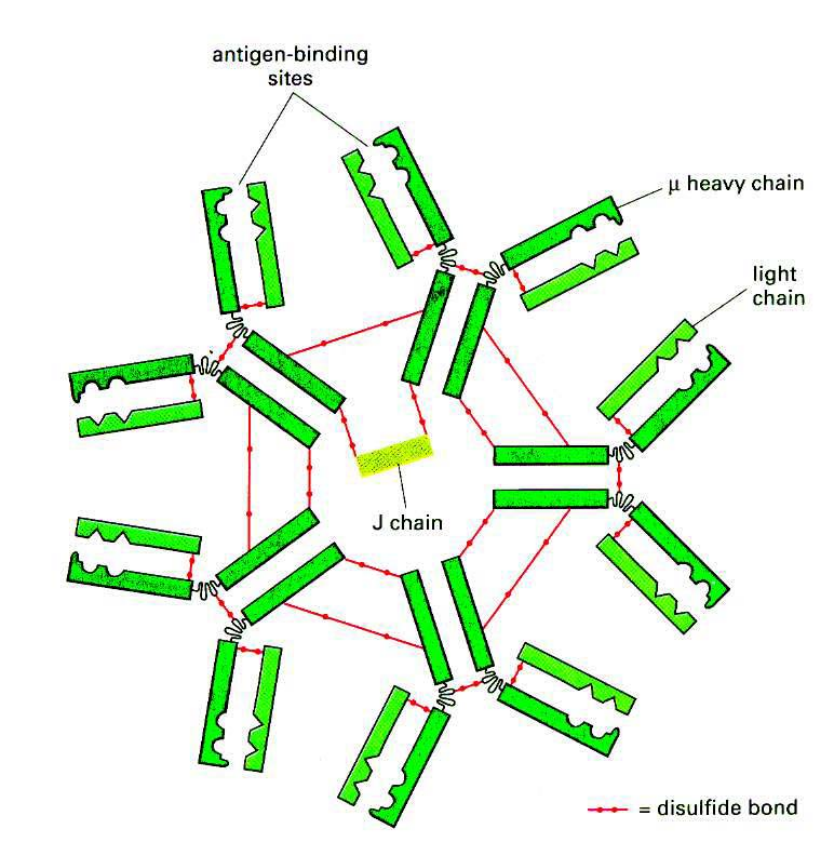
FUNCIÓN	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralización	+	–	++	++	++	++	++	–
Opsonización	–	–	+++	*	++	+	+	–
Activación de células NK	–	–	++	–	++	–	–	–
Activación de células cebadas	–	–	+	–	+	–	–	+++
Activación de Complemento	+++	–	++	+	+++	–	+	–





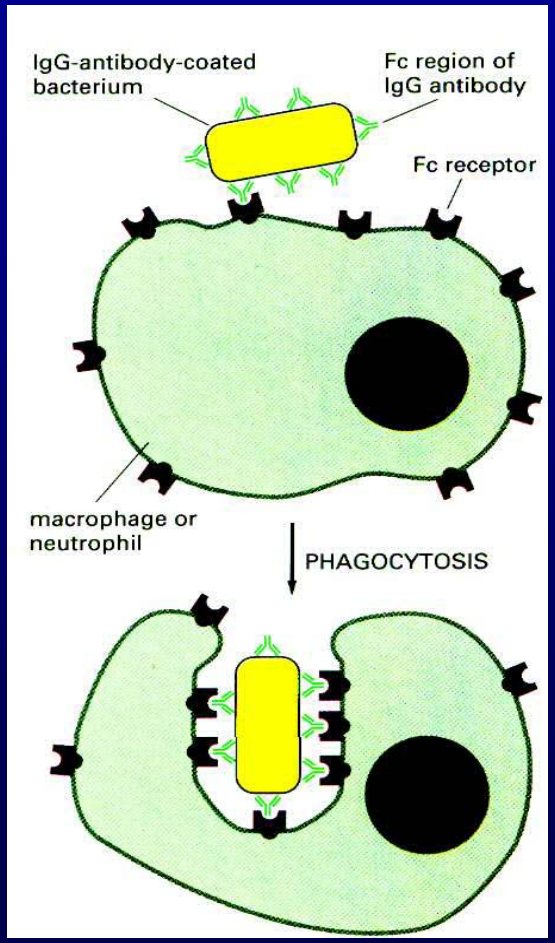


Inmunoglobulina M
Pentamérica



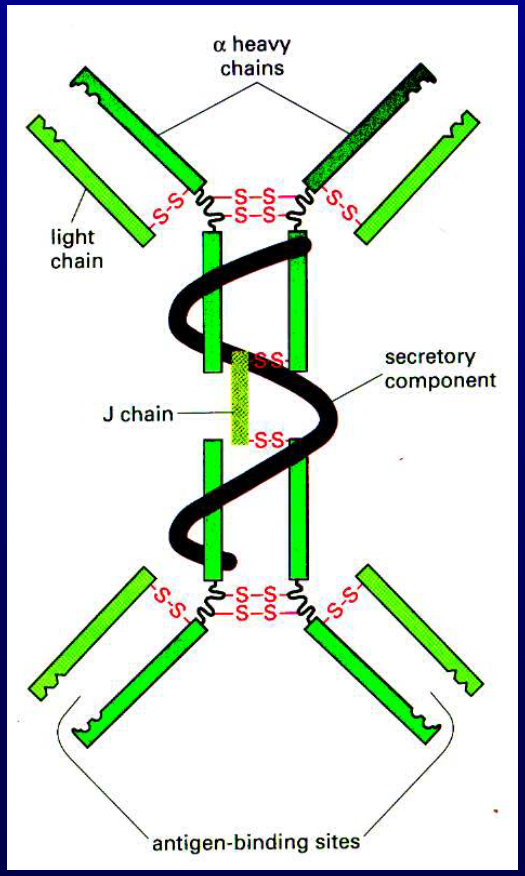
Anticuerpo más primitivo, aglutinante y fijador de Complemento

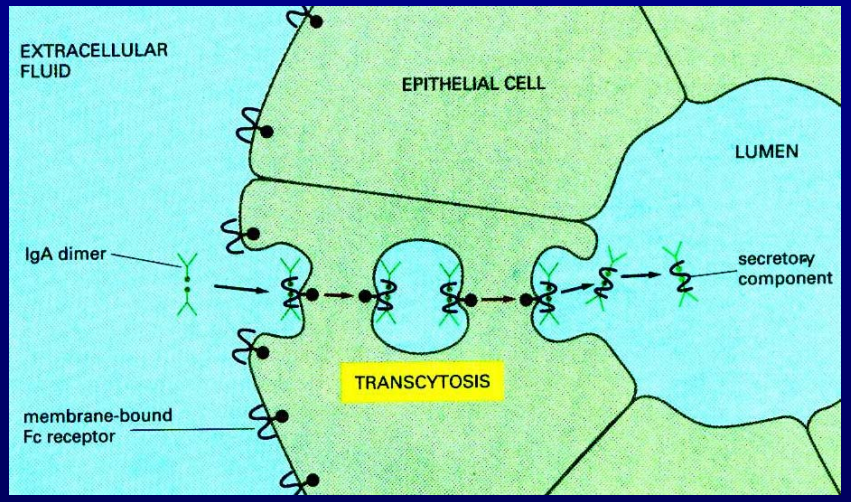
Fagocitosis activada por anticuerpos: Opsonización



Inmunoglobulina A: Secreciones
Dimérica

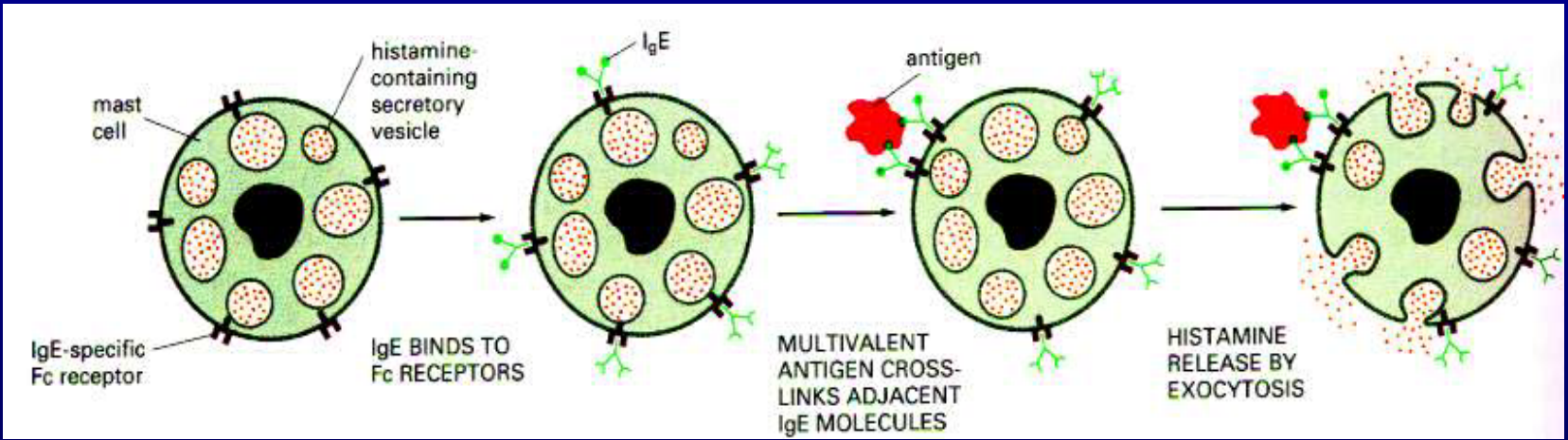
La pieza secretora permite su transporte hacia el lúmen.





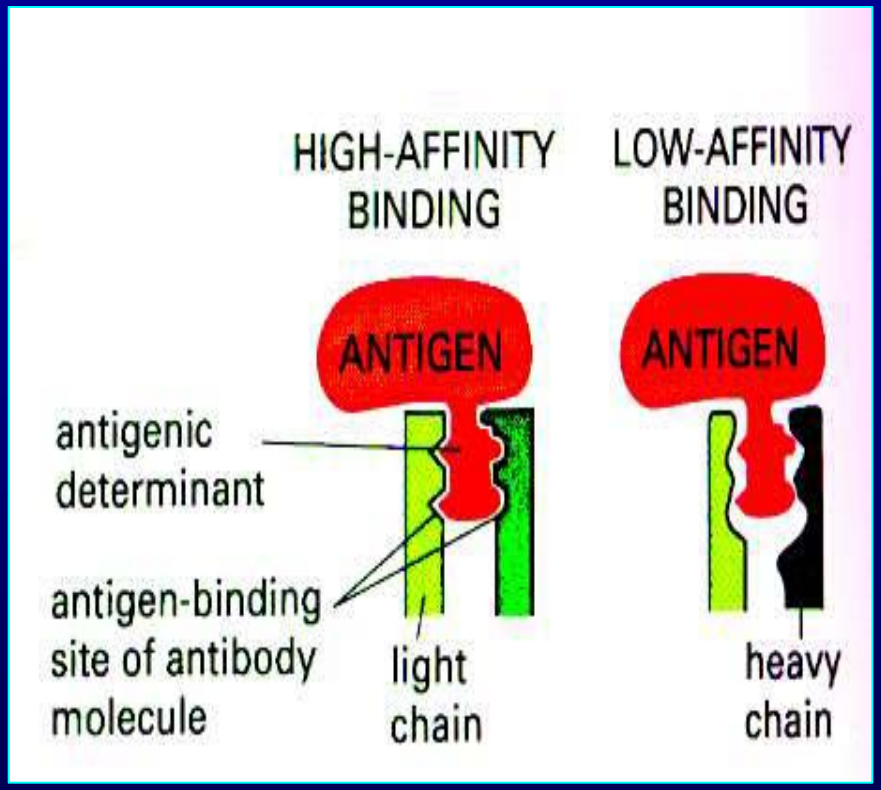
Mutaciones en el gen que codifica a la pieza secretora impiden la secreción de IgA

Papel de la IgE en la secreción de Histamina por los Mastocitos



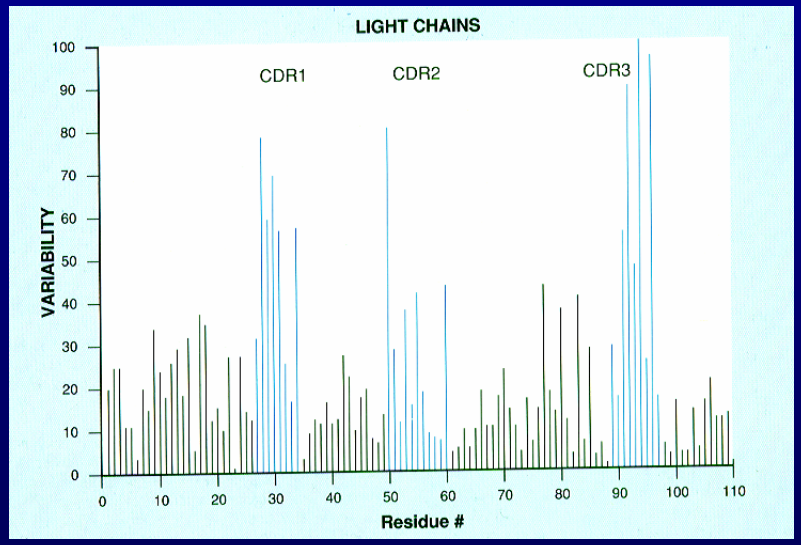
La agregación de los receptores de IgE presentes en mastocitos liberan substancias preformadas (Histamina) y substancia de reacción lenta SRL.

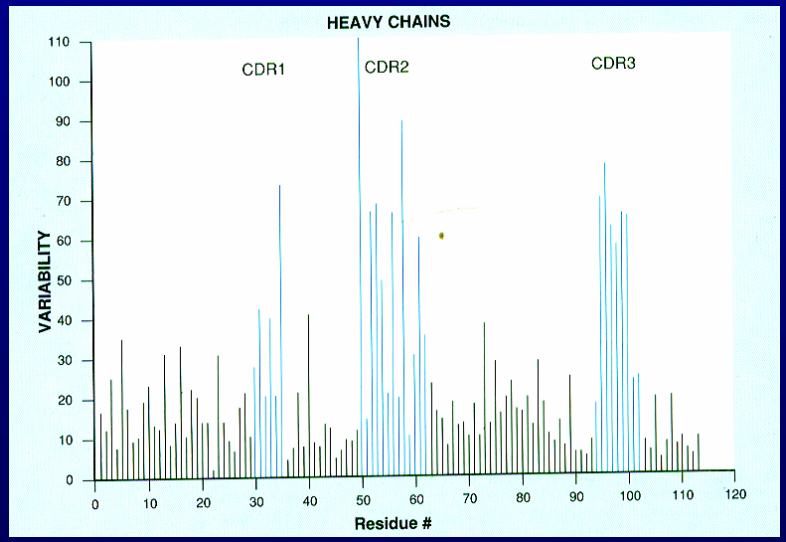
Unión Antígeno-Anticuerpo



El modelo es de encaje inducido debido a la movilidad molecular del sitio de unión y el epítopo

Descubrimiento de Regiones Hipervariables



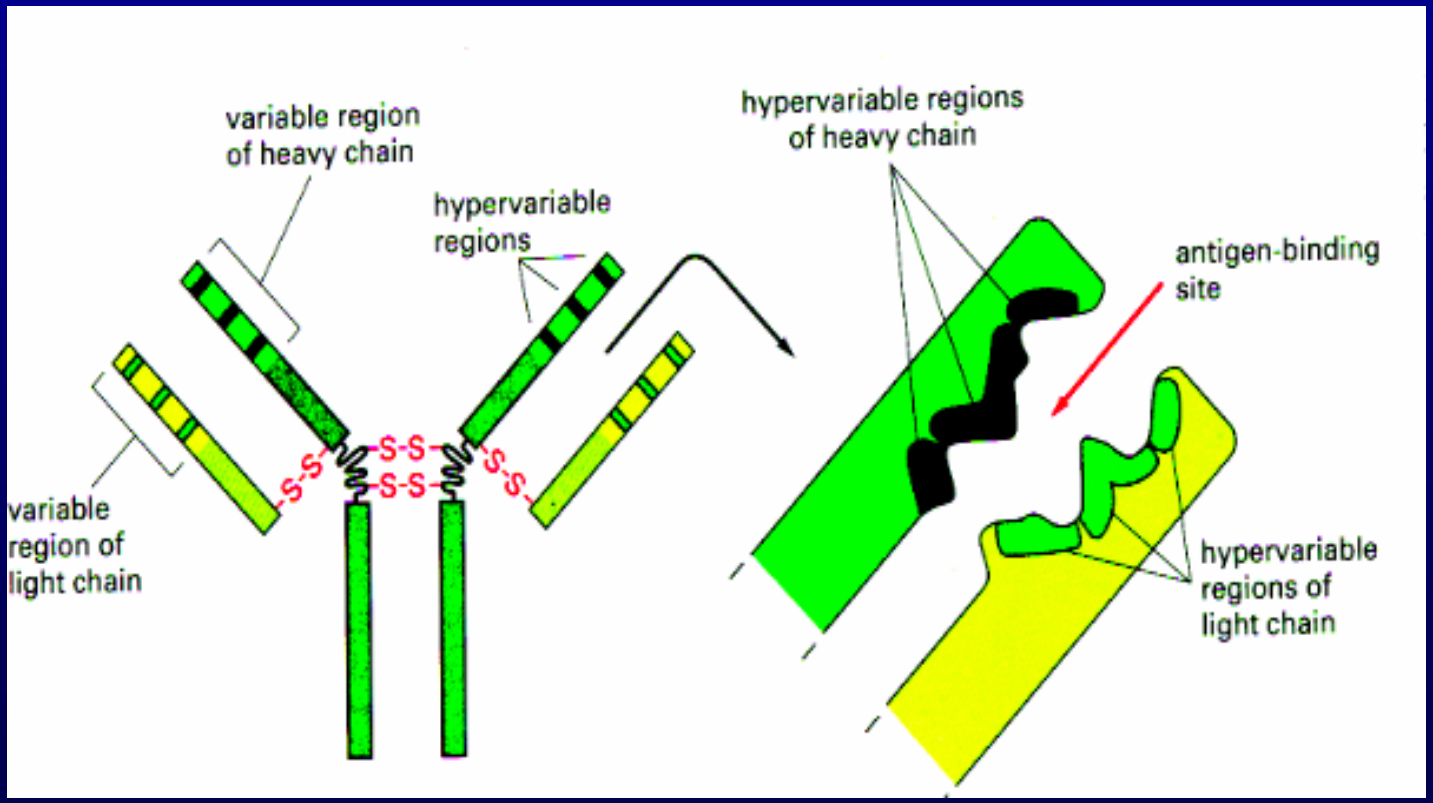


En verde : regiones de marco, en celeste: regiones hipervariables

Indice de variabilidad: Número de aa/aa más frecuente

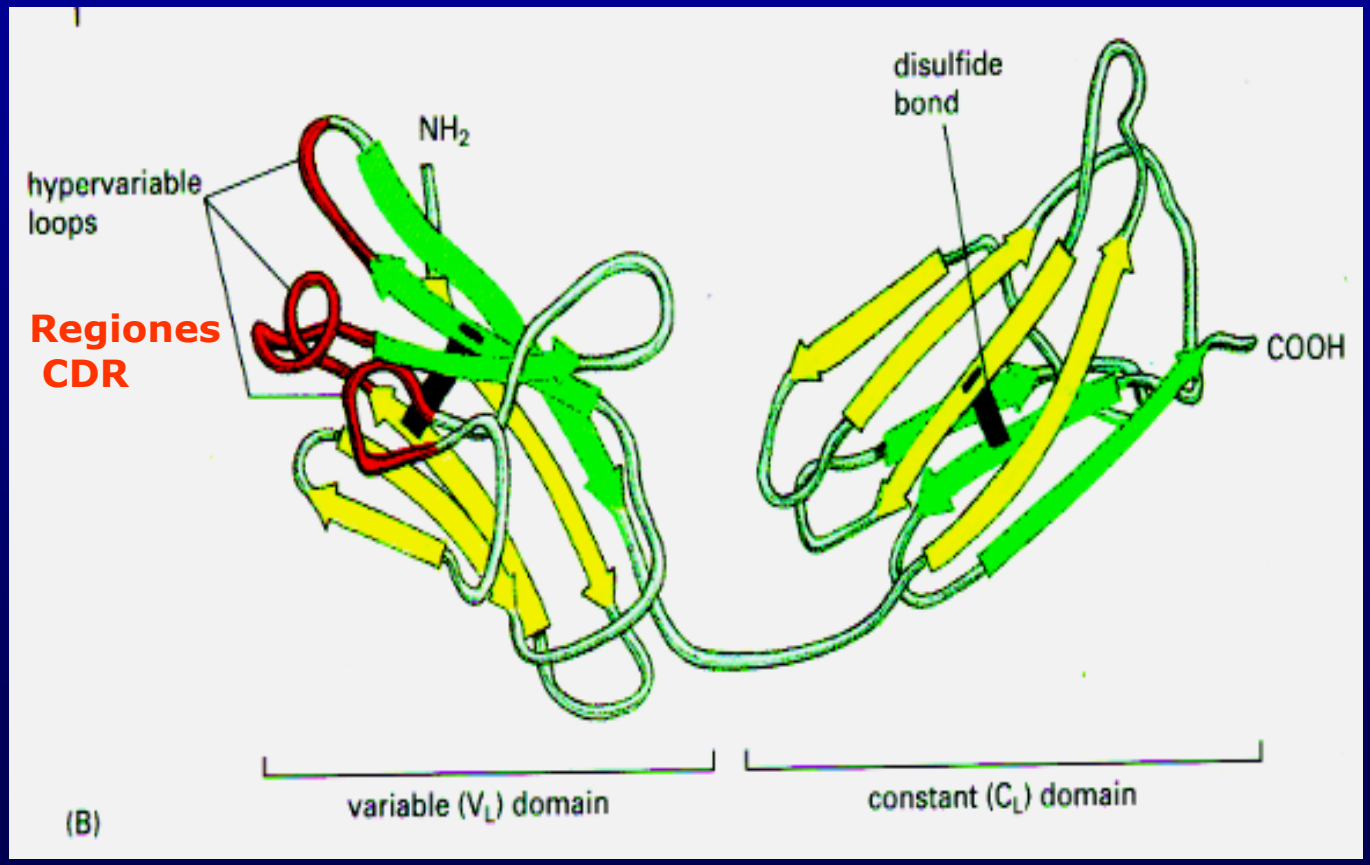
Regiones de Unión de Antígeno

Regiones hipervariables en los dominios V_H y V_L



Regiones CDR: Regiones determinantes de complementariedad

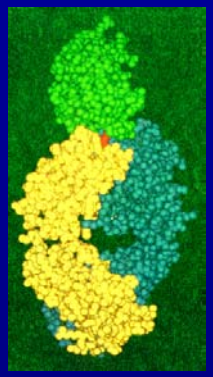
Estructura de las cadenas livianas



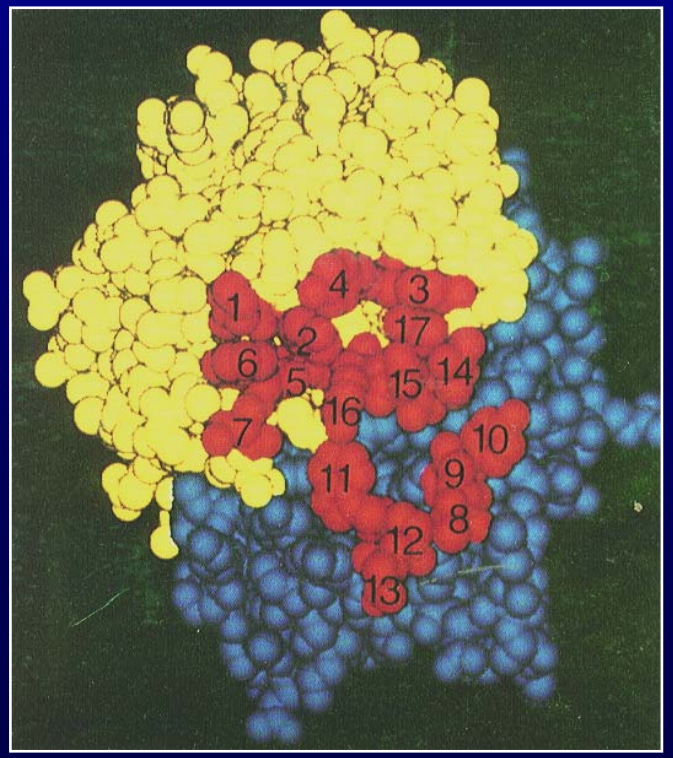
Note la similitud de la estructura de V_L con respecto a V_H

Parecen imágenes especulares

Sitios de Contacto del anticuerpo con el antígeno



Ej: Sitio de unión involucrado en la interacción de un anticuerpo monoclonal que une Lizosima, visto por cristalografía de rayos X.



En azul la región variable de la cadena pesada, en amarillo la de la cadena liviana.

Los residuos en rojo, indican los aminoácidos del anticuerpo que corresponden a las regiones CDRs de la cadena liviana (1-7) y de la cadena pesada (8-17).

R. Poljack et al Science 233:747-753 (1986)