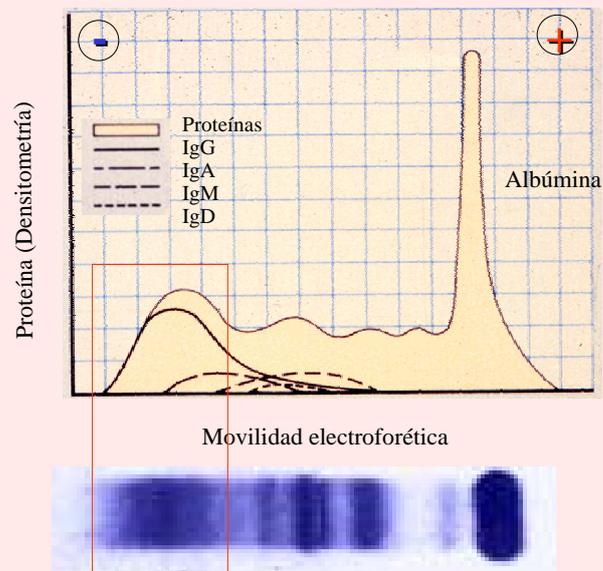


Bioquímica inmunológica

2. Las inmunoglobulinas. Estructura, propiedades y funciones biológicas.

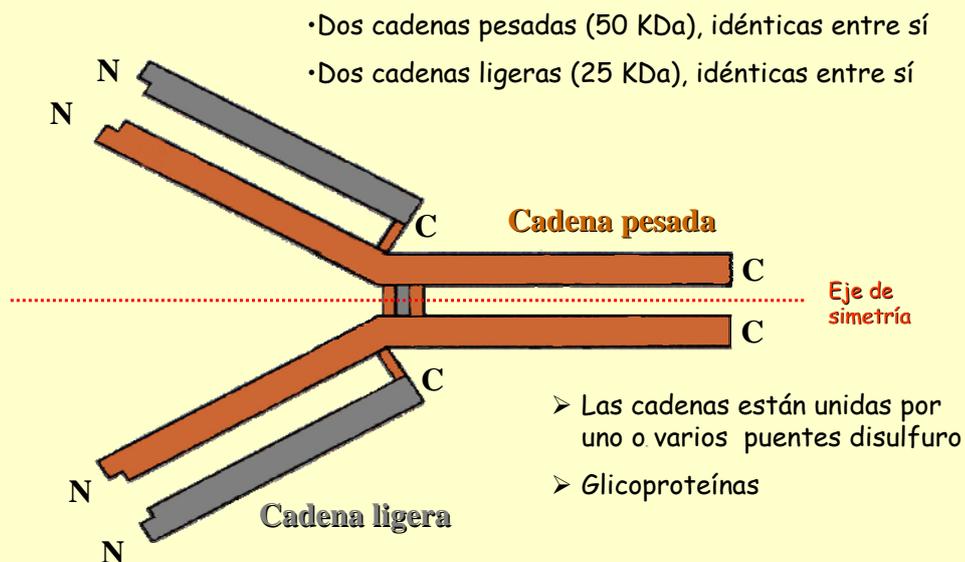


Las inmunoglobulinas se encuentran en la región de las gammaglobulinas

Anticuerpos = inmunoglobulinas \neq γ globulinas

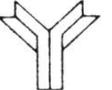
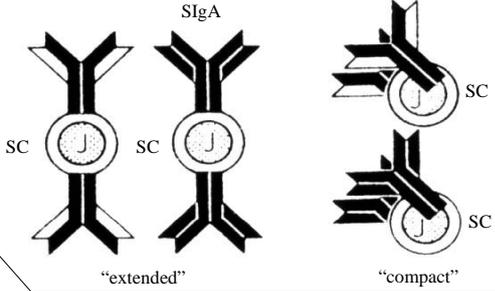
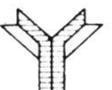
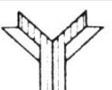
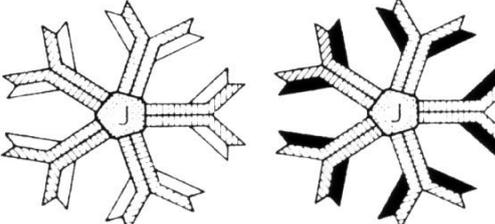
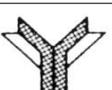
- Proteínas de estructura globular sintetizadas por células del sistema inmune (Linfocitos B y células plasmáticas derivadas de ellos).
- Presentes en la sangre (plasma) y otros fluidos biológicos (saliva, lágrimas, secreción mucosa intestinal, líquido sinovial, líquido intersticial etc.)
- En el plasma se detectan dentro de la fracción de las γ globulinas.
- Capaces de reconocer a otras moléculas (antígenos) de manera muy específica, y formar complejos estables con ellos (*inmunocomplejos*).
- Su aparición en plasma forma parte de la respuesta inmunológica *adaptativa*, en lo que se conoce como *respuesta humoral específica*.
- Los anticuerpos tienen una vida media en el organismo relativamente larga (varias semanas).
- Constituyen una defensa muy eficaz contra agentes patógenos.

La estructura básica de las inmunoglobulinas



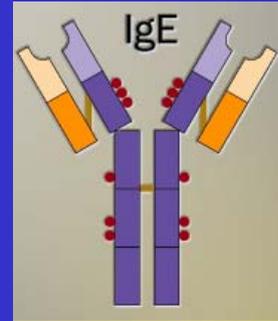
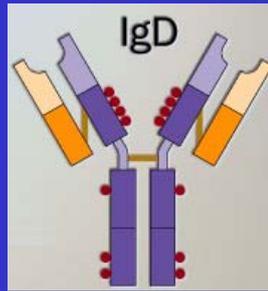
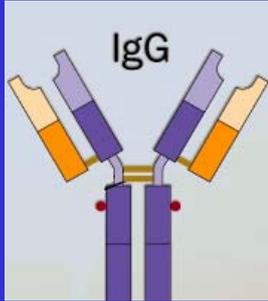
Tipos de inmunoglobulinas

- Existen **5 tipos básicos** de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE.
- Son sintetizadas por los linfocitos B (IgM, IgD) y por las células plasmáticas derivadas de ellos (IgG, IgA, IgE).
- IgM e IgG se detectan principalmente en el plasma sanguíneo y en el líquido intersticial
- Las IgA aparecen fundamentalmente en secreciones (saliva, lágrimas, secreción intestinal, etc.), recubriendo mucosas expuestas al ataque de agentes patógenos externos.
- La IgD es una inmunoglobulina asociada a la membrana de los linfocitos B. Su función primaria de las es la de servir como detectores de antígenos para las células B. Se detecta marginalmente en el plasma.
- Las IgE son anticuerpos que, si bien inicialmente se liberan al plasma por las células plasmáticas, son integrados en la membrana de otras células (mastocitos), participando en las reacciones de hipersensibilidad.

Tipo	Características estructurales			Formas polimerizadas que aparecen en el hombre	
	Cadena pesada (H) 55.000	Cadena ligera (L) (MG 22.500)			
		$\kappa =$ 	$\lambda =$ 		
IgG	$\gamma =$ 			 <p style="text-align: center;">SIgA</p> <p>SC = Componente secretor (60.000 Da) J = Proteína de unión(J: join; 20.000 Da)</p>	
IgA (SIgA)	$\alpha =$ 				
IgM	$\mu =$ 				
IgD	$\delta =$ 				
IgE	$\epsilon =$ 				

Inmunoglobulinas monoméricas

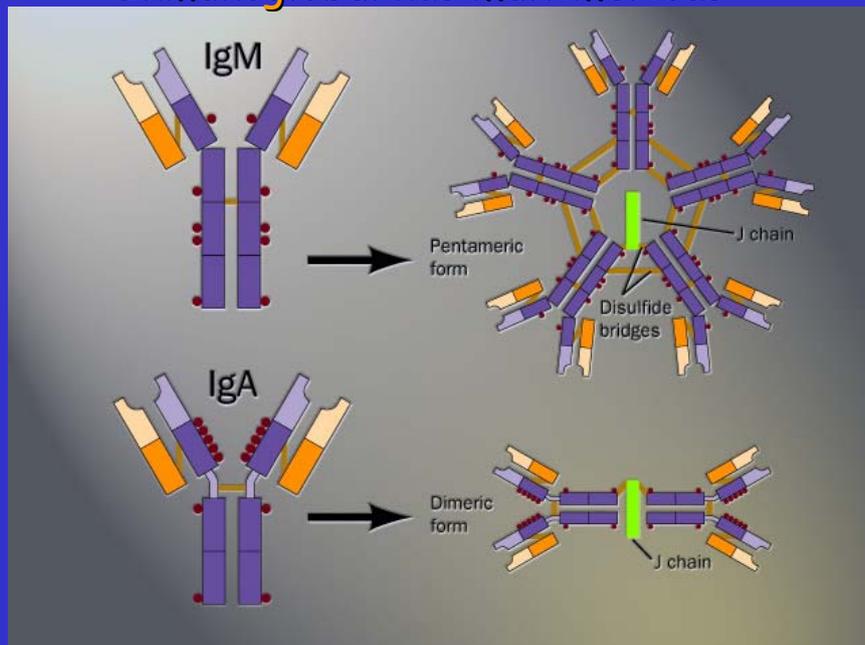
En solución en el plasma y otros fluidos biológicos



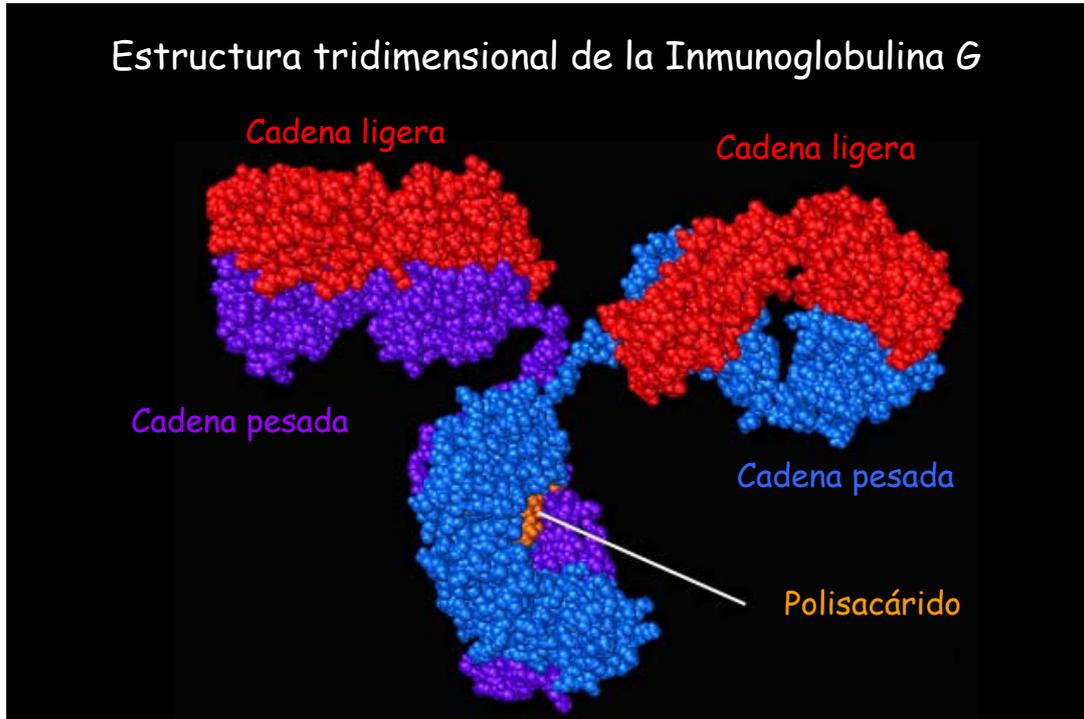
Asociadas a membrana de linfocitos B

Asociada a membrana de las células cebadas

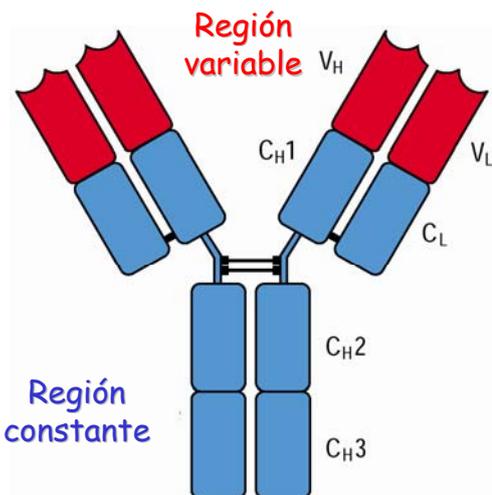
Inmunoglobulinas multiméricas



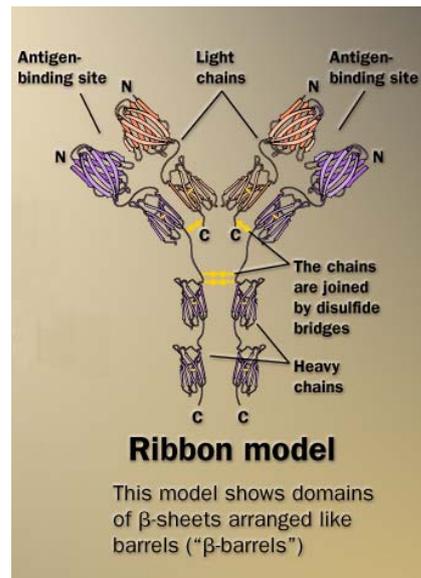
Estructura tridimensional de la Inmunoglobulina G



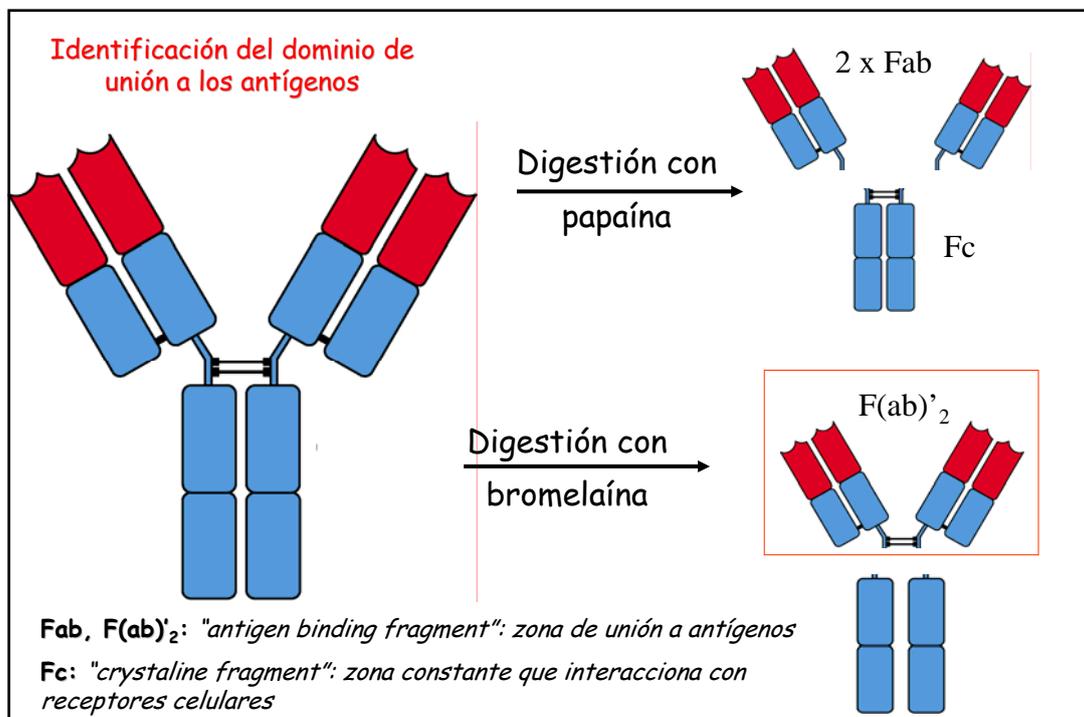
Estructura en "dominios" de las inmunoglobulinas



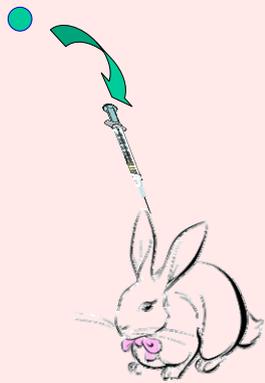
Dos dominios variables (V_H , V_L) y cuatro dominios constantes (C_L , C_{H1} , C_{H2} , C_{H3})



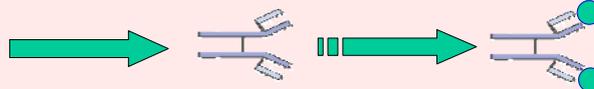
Reconocimiento antígeno-anticuerpo



Experimento que permitió "visualizar" las estructuras de los complejos antígeno anticuerpo



Molécula orgánica de pequeño tamaño (antígeno), que es administrado a un conejo con el fin de producir anticuerpos específicos contra él



Anticuerpos que reconocen a la molécula orgánica

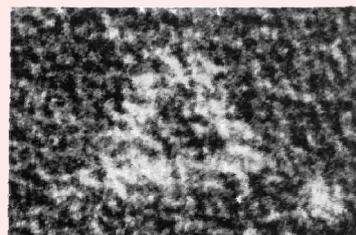
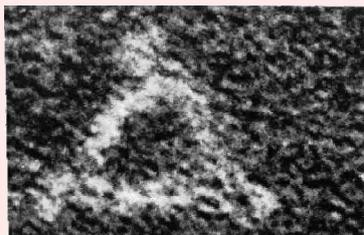
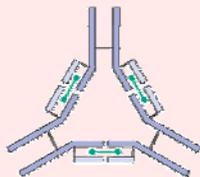


Síntesis química de una molécula que contiene dos veces el mismo determinante antigénico

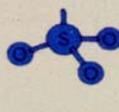
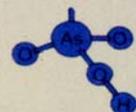
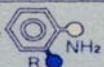
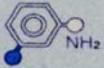
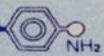
Estructuras que se observan al microscopio electrónico al incubar antígenos y anticuerpos



Antígeno con dos determinantes antigénicos iguales

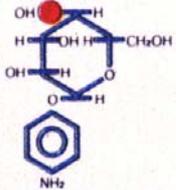
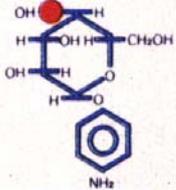
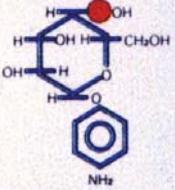


Los anticuerpos muestran una extraordinaria especificidad por los antígenos...

Radical (R)	sulfonato	arsenato	carboxilato
Tipo de antígeno	 tetrahedral	 tetrahedral	 planar
ortho 	+ +	-	-
meta 	+ + +	+	±
para 	±	-	-

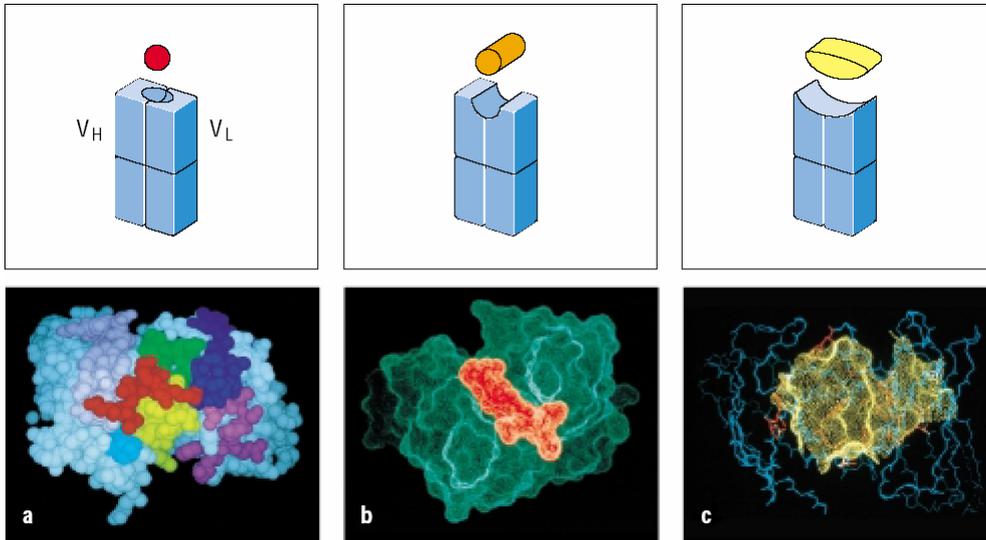
Respuesta que se obtiene cuando se evalúa la respuesta de Ig's producidas al inmunizar con ácido **3-aminobenzeno sulfónico**, frente a análogos

Los anticuerpos muestran una extraordinaria especificidad por los antígenos...

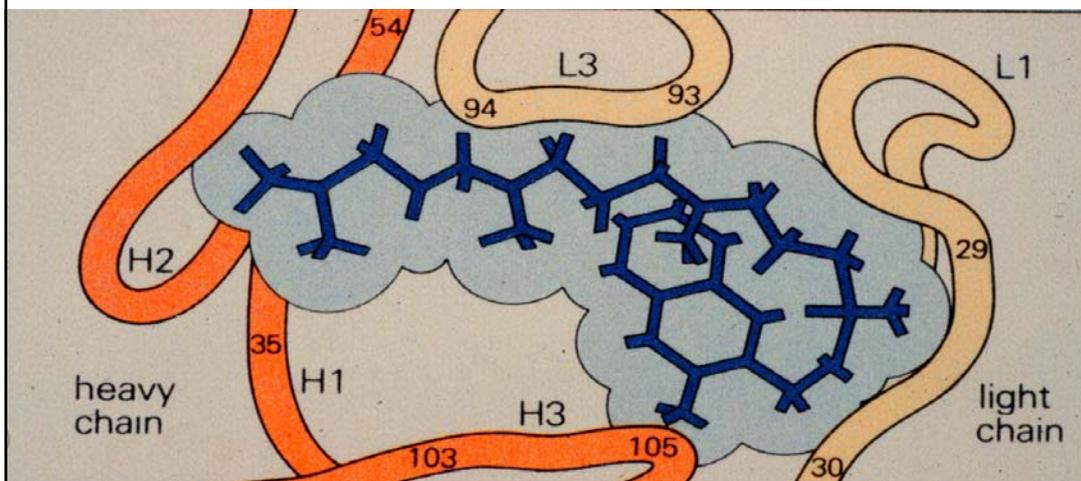
antiserum	antigen		
	p aminophenol α glucoside	p aminophenol β glucoside	p aminophenol β galactoside
			
anti-α glucoside	+ + +	+ +	-
anti-β glucoside	+ +	+ + +	-
anti-β galactoside	-	-	+ + +

¿Por qué son tan específicos los anticuerpos...?

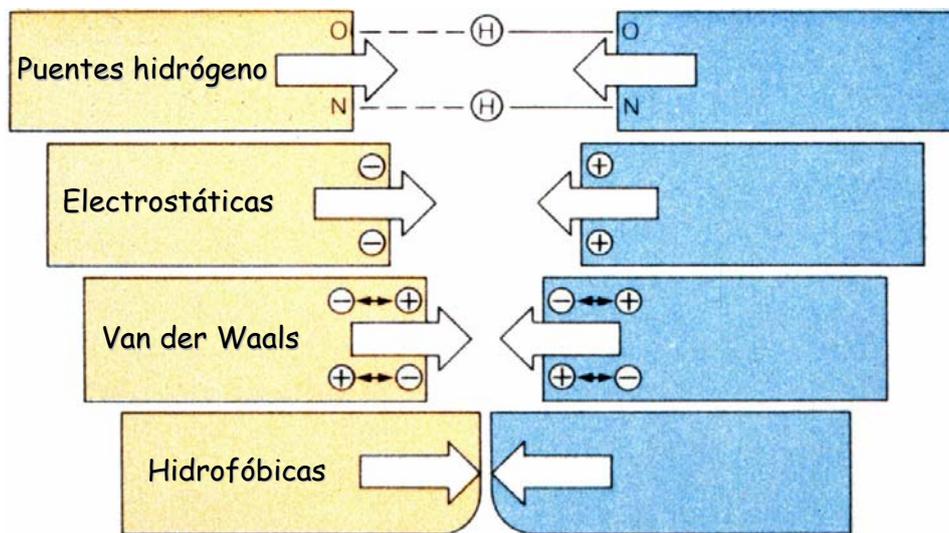
1) Porque el antígeno “encaja” en el *locus* de reconocimiento del anticuerpo



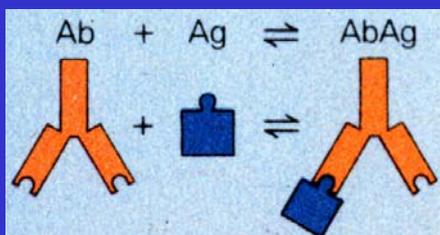
El reconocimiento del antígeno por el anticuerpo tiene lugar en un *locus* específico constituido por los extremos de la cadena ligera y pesada, en la que *encaja* el antígeno y que permite se ponga de manifiesto toda una serie de fuerzas que mantendrán unidos antígeno y anticuerpo. La zona de reconocimiento por parte del Ac es de tamaño limitado (10 aa)



Distancia relativa a la que actúan estas fuerzas



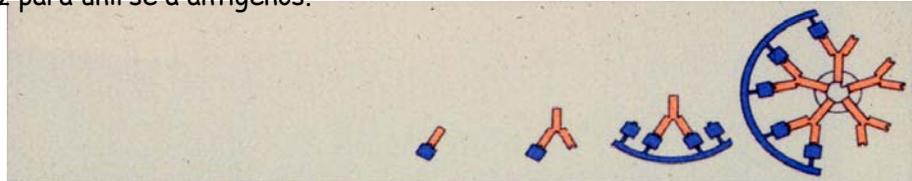
La interacción entre antígeno y anticuerpo es un equilibrio químico al que puede aplicarse la Ley de Acción de Masas



$$K = \frac{[AbAg]}{[Ab][Ag]} \quad K = \frac{[\text{Anticuerpo-Antígeno}]}{[\text{Anticuerpo}][\text{Antígeno}]}$$

Las constantes de afinidad son del orden de 10^{10}

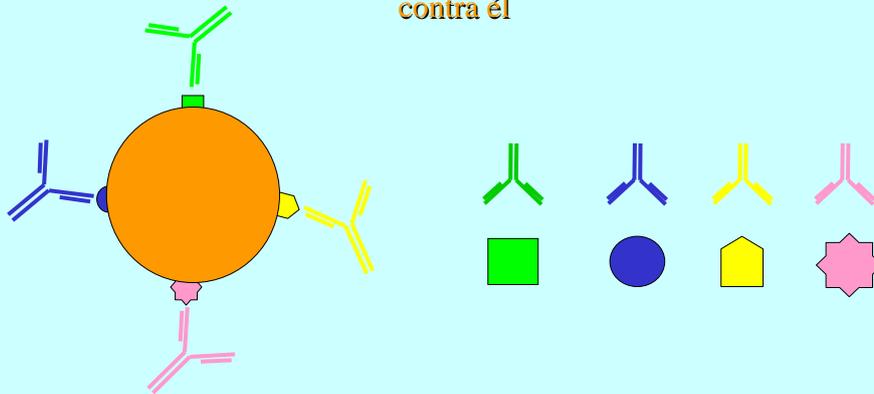
Cuando el anticuerpo es multivalente, la K_e global puede ser mayor que la del fragmento Fab; de esta manera, incluso con una afinidad baja, una IgM puede ser eficaz para unirse a antígenos.



antibody	Fab	IgG	IgG	IgM
effective antibody valence	1	1	2	up to 10
antigen valence	1	1	n	n
equilibrium constant (L/M)	10^4	10^4	10^7	10^{11}
advantage of multivalence	—	—	10^3 -fold	10^7 -fold
definition of binding	affinity	affinity	avidity	avidity
	intrinsic affinity		functional affinity	

Reacciones de precipitación antígeno-anticuerpo

Antígenos: moléculas capaces de provocar una respuesta del sistema inmune,
Si la respuesta es de tipo "humoral" resultará en la producción de anticuerpos
contra él



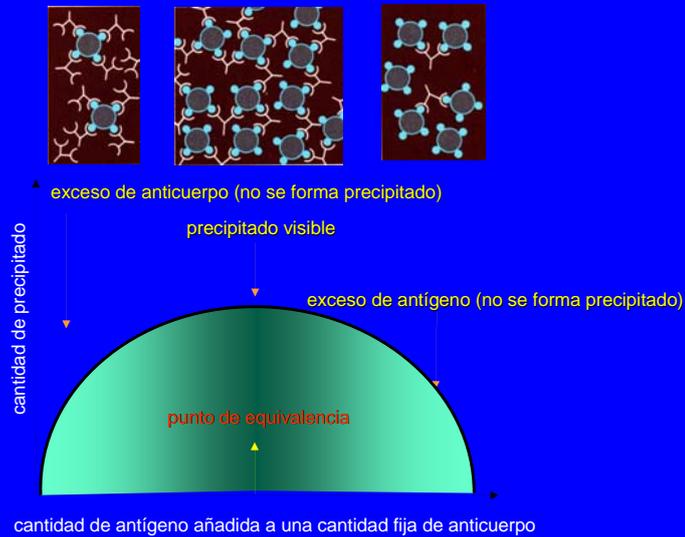
Quando el antígeno es grande, el anticuerpo solo puede reconocer una parte de él (**determinante antigénico o epitopo**)

La naturaleza de los inmunocomplejos formados depende de la proporción relativa de antígeno y de anticuerpo

1. En exceso de anticuerpo se forman inmunocomplejos de tamaño moderado
2. En exceso de antígeno, los inmunocomplejos son también de tamaño moderado
3. Cuando antígeno y anticuerpo se encuentran en una proporción adecuada, los complejos formados son de gran tamaño, y por tanto insolubles



Imunoprecipitación: Las concentraciones relativas de anticuerpo y de antígeno influyen en el tamaño de los complejos antígeno-anticuerpo que se forman.



Métodos analíticos basados en la inmunoprecipitación

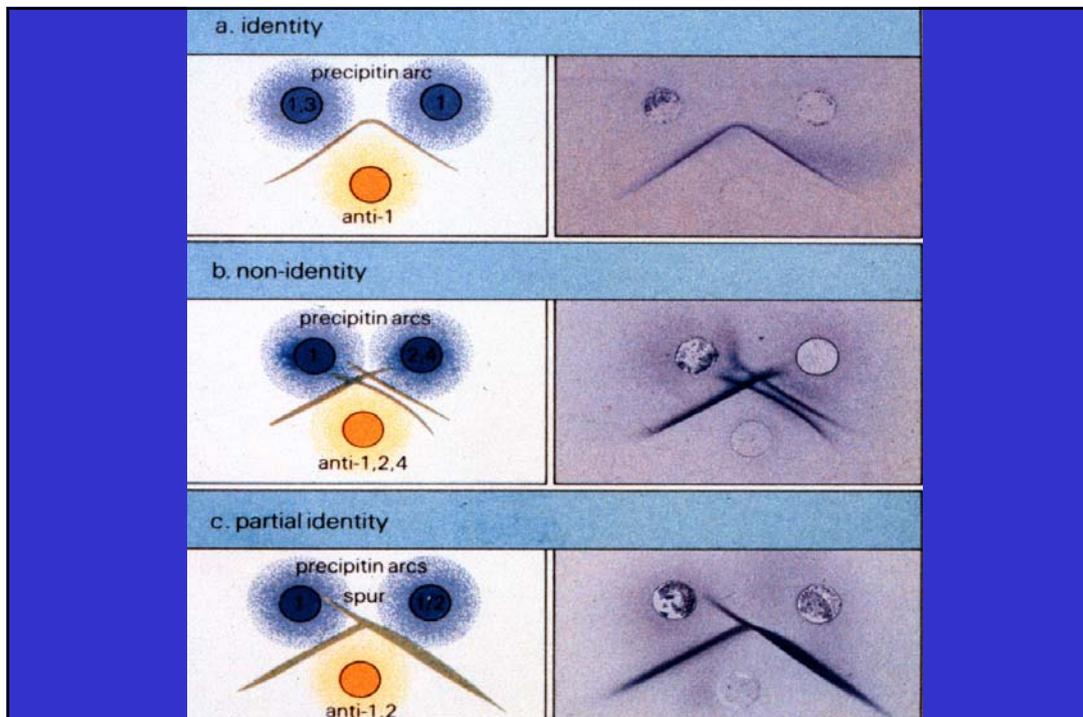
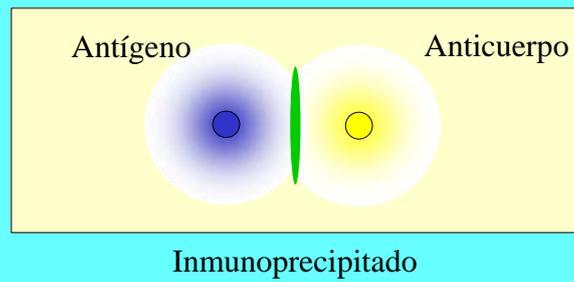
❖ Cualitativos:

- Doble inmunodifusión
- Inmunolectroforesis en contracorriente

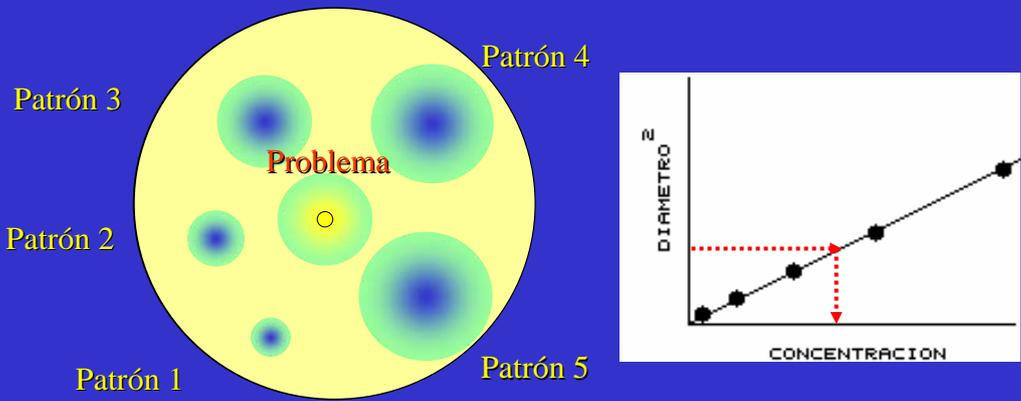
❖ Cuantitativos

- Inmunodifusión radial
- Inmunolectroforesis rocket

Fundamento de la doble inmunodifusión

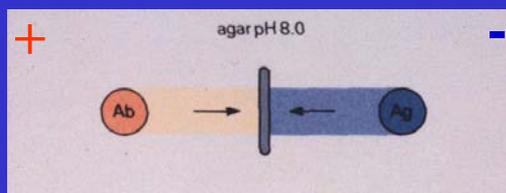


Inmunodifusión radial

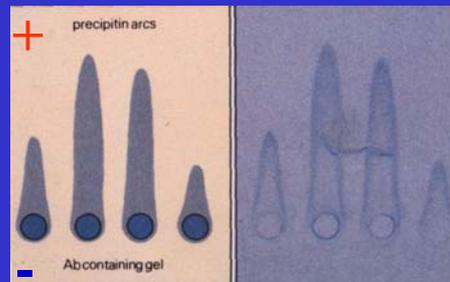


Inmunoelectroforesis

contracorriente

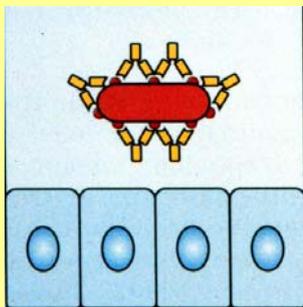


rocket

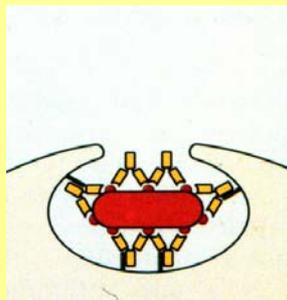


Funciones biológicas de los anticuerpos

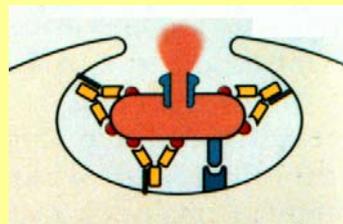
Principales funciones efectoras de los anticuerpos:



1. Neutralización

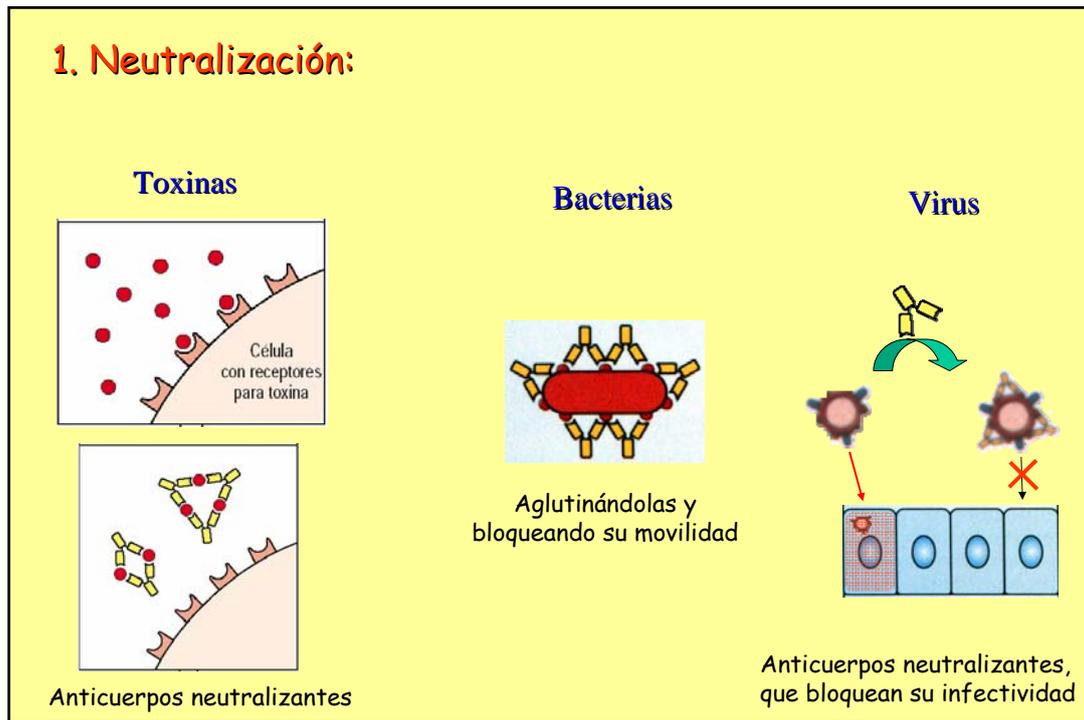


2. Oponización



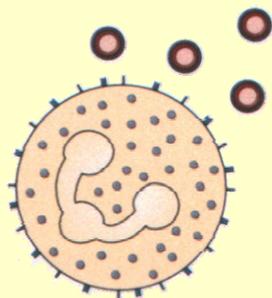
3. Fijación y activación del complemento

1. Neutralización:

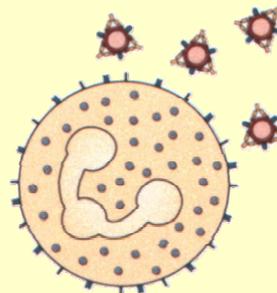


2. Opsonización: facilitan la fagocitosis

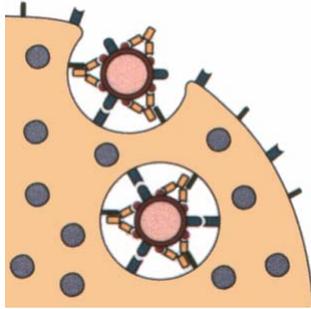
Las bacterias que poseen cápsula o envoltorio se resisten a ser fagocitadas por los neutrófilos



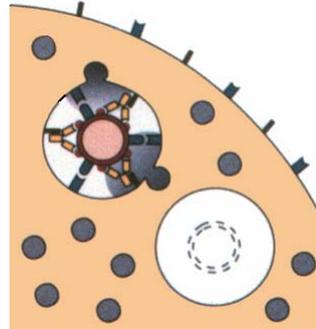
La unión de anticuerpos a la cápside bacteriana permite se una al anticuerpo (región Fc) la proteína del complemento C3b



Las bacterias así señalizadas son fagocitadas por los neutrófilos e incorporadas a los fagolisosomas

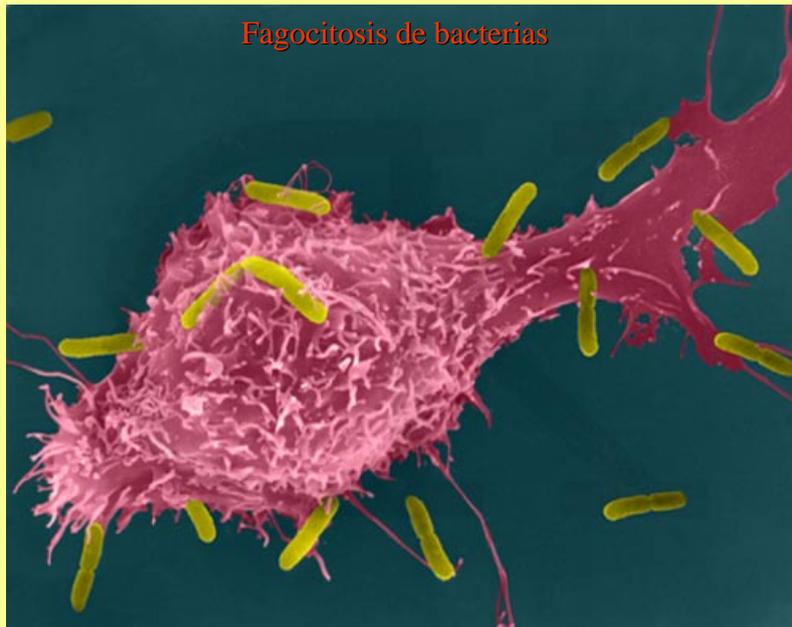


La generación de especies reactivas de O_2 en el interior del fagolisosoma lleva a la destrucción de la bacteria

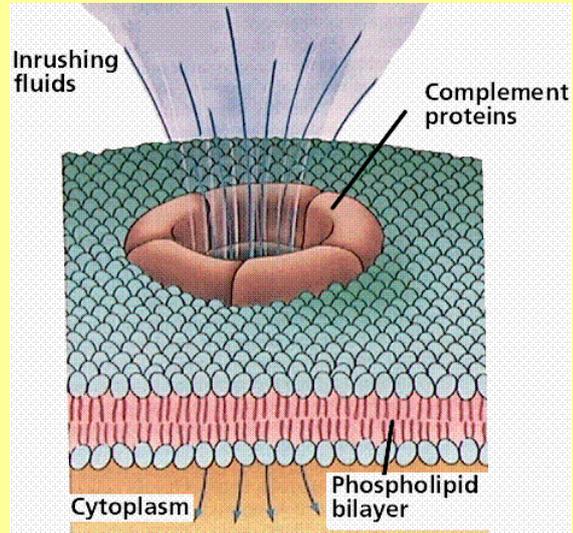
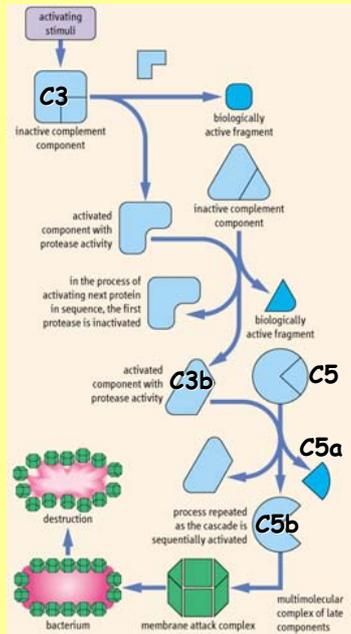


Generación de ROS por sistemas enzimáticos (NADPH oxidasa) que reducen el O_2

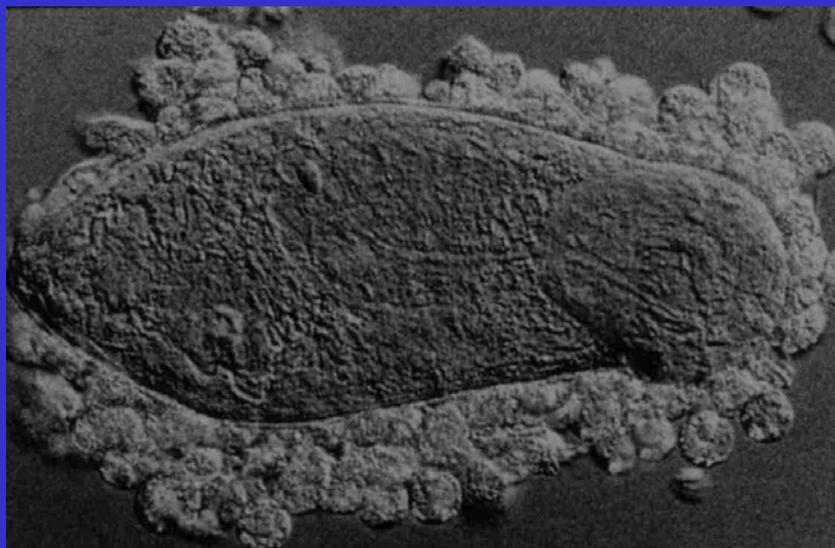
Fagocitosis de bacterias



3. Fijación y activación del complemento:



Lisis de un paramecio mediada por anticuerpos y complemento

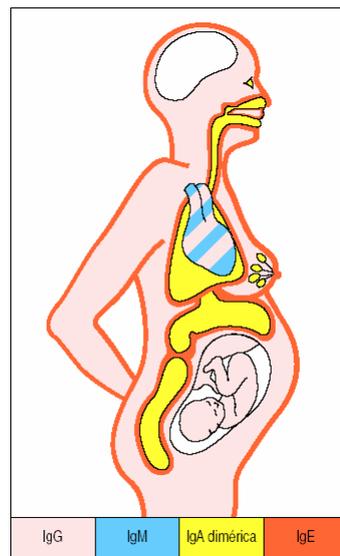
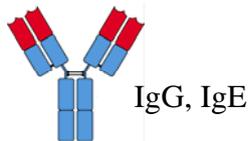
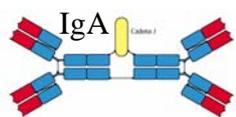
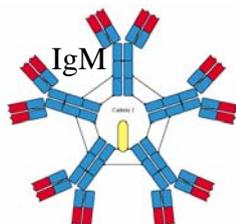


Principales funciones efectoras de los anticuerpos

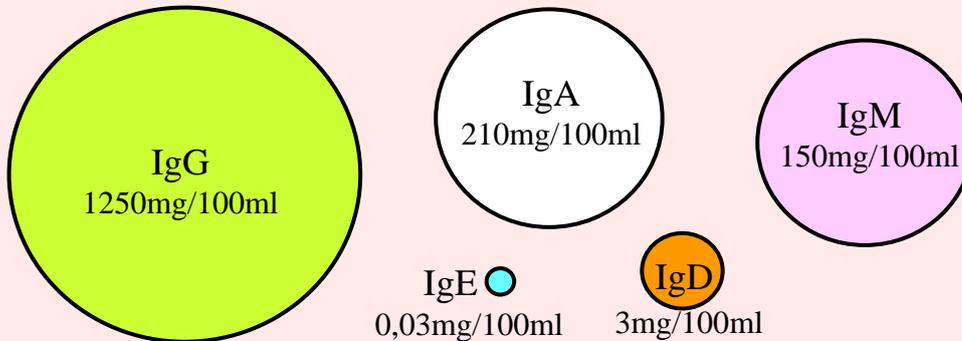
IgG

Actividad funcional	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralización	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonización	-	-	+++	*	++	+	+	-
Sensibilización a la muerte por células NK	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensibilización de mastocitos	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activa el sistema del complemento	+++	-	++	+	+++	-	+	-

Distribución de las inmunoglobulinas en el organismo



Abundancia relativa de las inmunoglobulinas en el plasma humano



IgG	1000-1500 mg/dl
IgA	250-300 mg/dl
IgM	100-150 mg/dl
IgD	0,3-30 mg/dl
IgE	1,5-200 µg/dl

Extravasación de las inmunoglobulinas a otros fluidos biológicos

Transporte a través de epitelios

Transporte a través de placenta

Difusión al espacio extravasal

	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transporte a través de epitelios	+	-	-	-	-	-	+++ (dimer)	-
Transporte a través de placenta	-	-	+++	+++	+++	+++	-	-
Difusión al espacio extravasal	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomer)	++

