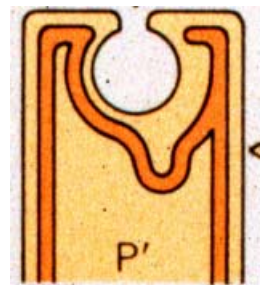
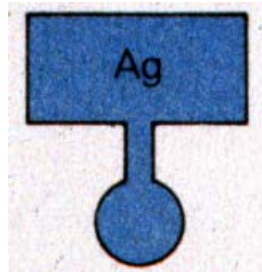


# Bioquímica inmunológica

## 3. Generación de la variabilidad en las inmunoglobulinas.

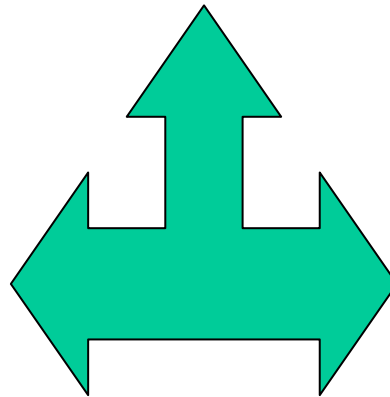
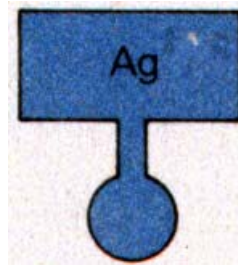
# Diversas teorías para explicar el hecho de la especificidad de las inmunoglobulinas por el antígeno

## Hipótesis "instructiva"



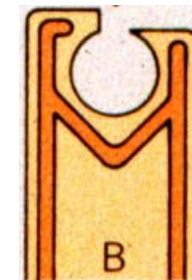
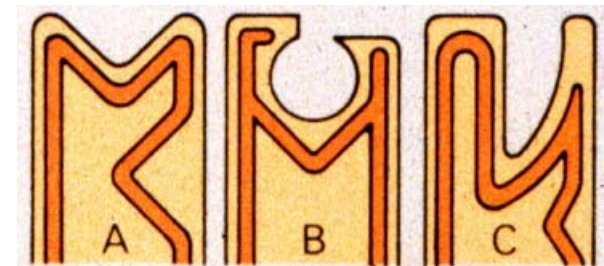
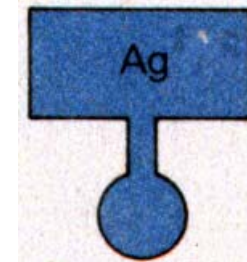
El anticuerpo es un elemento "moldeable" por el antígeno

## Hipótesis "directiva"



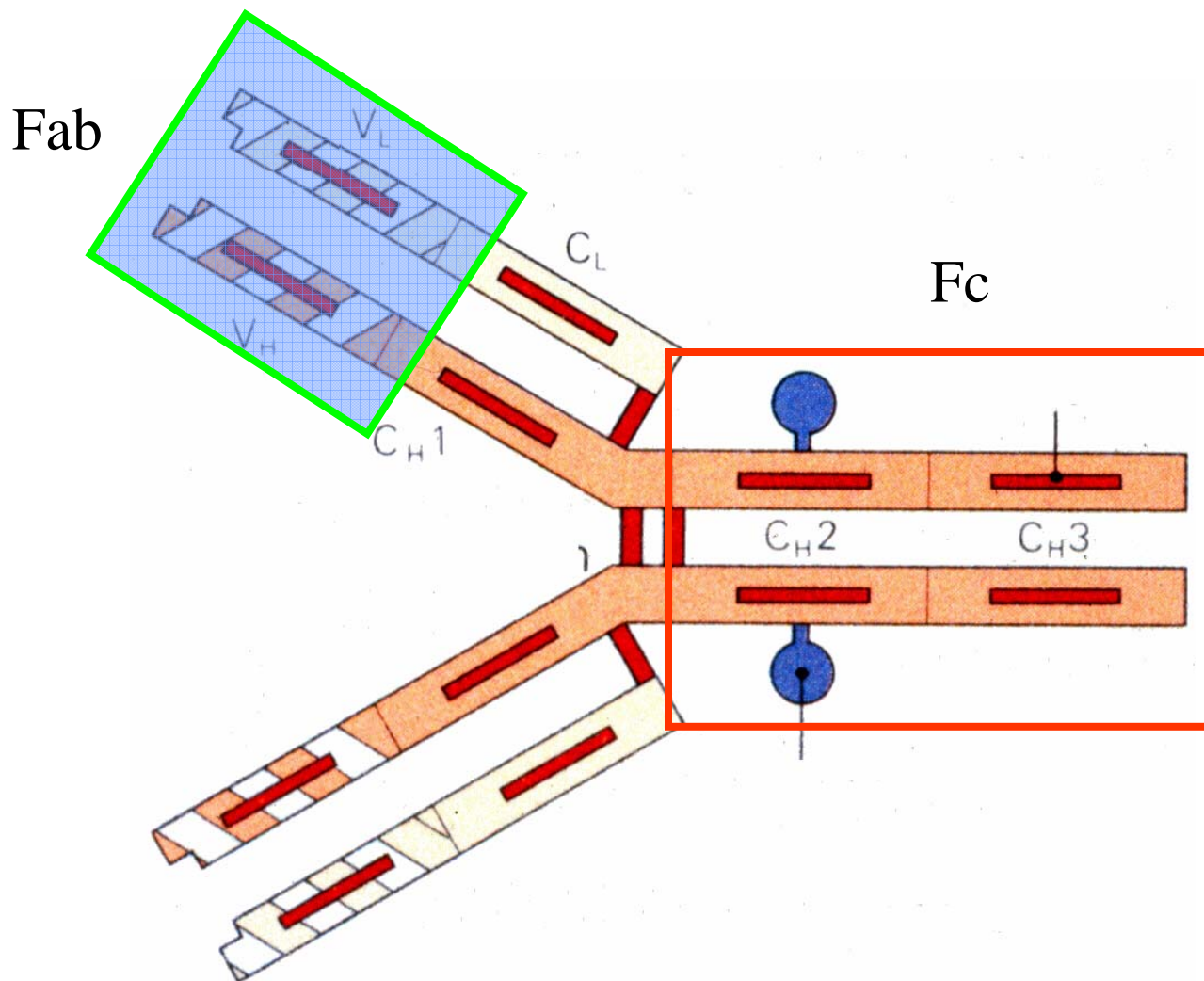
El antígeno, "dirige" el tipo de anticuerpo que se produce actuando sobre el genoma

## Hipótesis "selectiva"

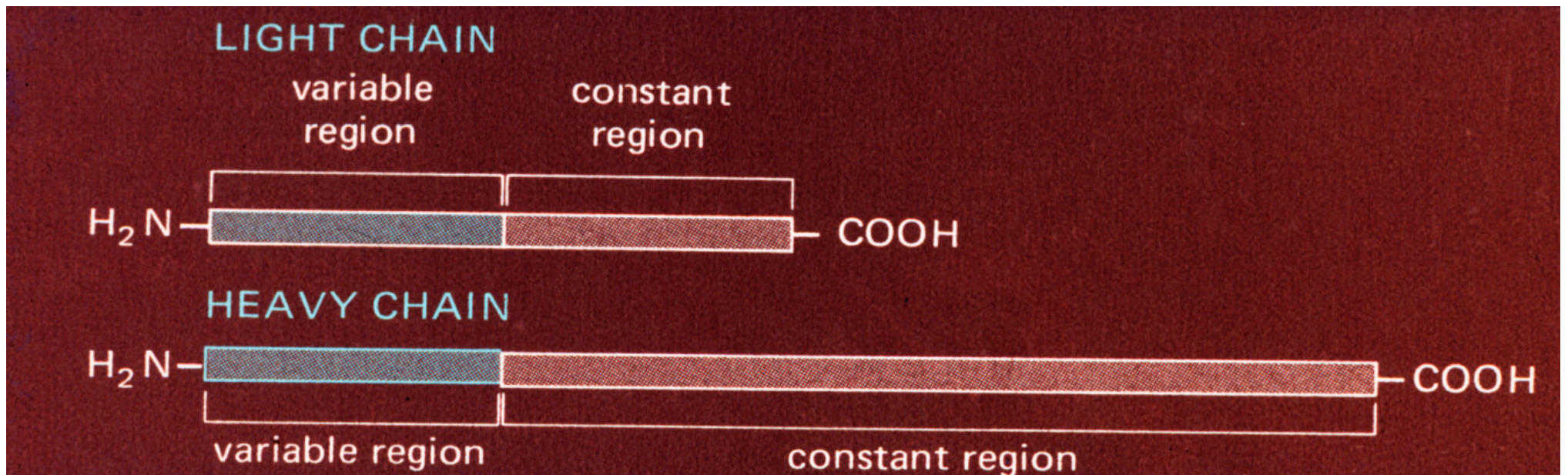


El antígeno, "dirige la selección" de uno entre los múltiples tipos de anticuerpos

La especificidad está asociada a la región Fab, e indirectamente a la estructura primaria y variabilidad de las cadenas

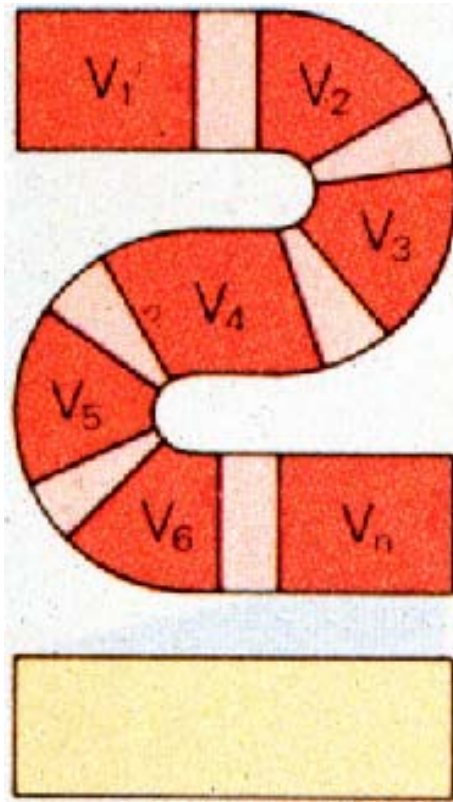


El *locus* donde el antígeno interacciona con el anticuerpo está constituido por el plegamiento de la región variable de ambas cadenas (ligera y pesada). Es precisamente esa variabilidad, y con ello la topología de ese *locus* lo que le confiera la especificidad para reconocer a un determinado antígeno



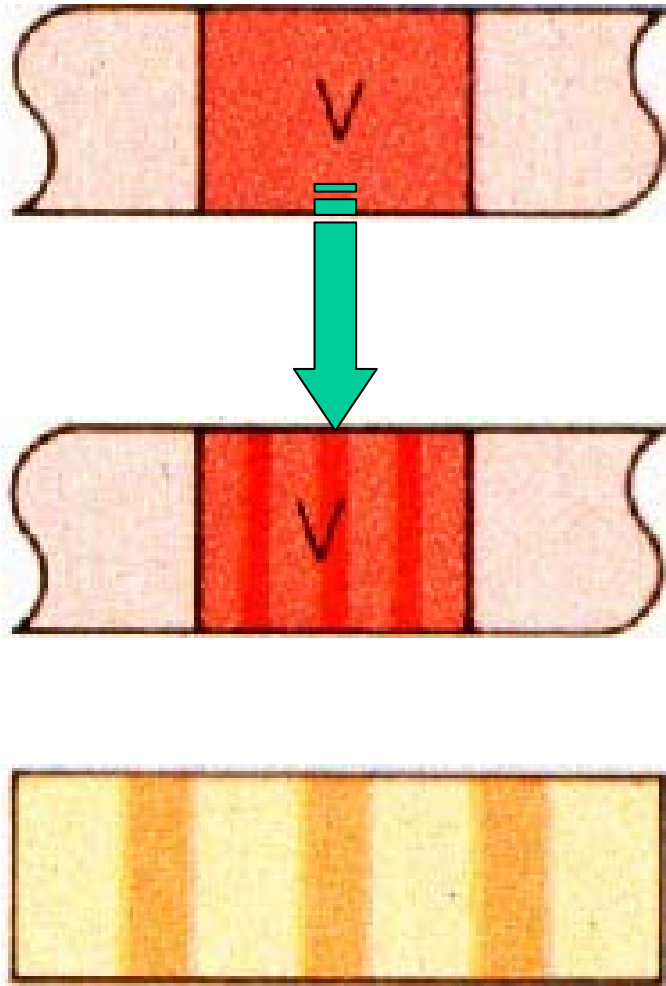
# ¿Cómo es posible hayan tantas inmunoglobulinas diferentes...?

1: ¿... porque hay muchos genes, todos ellos diferentes...?



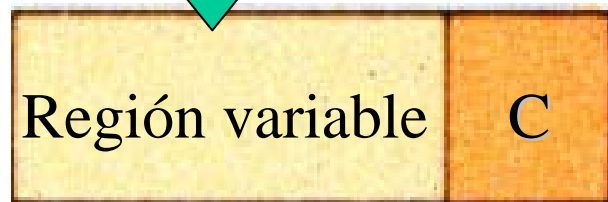
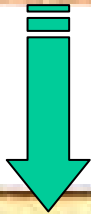
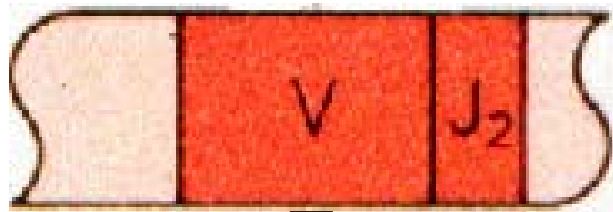
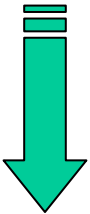
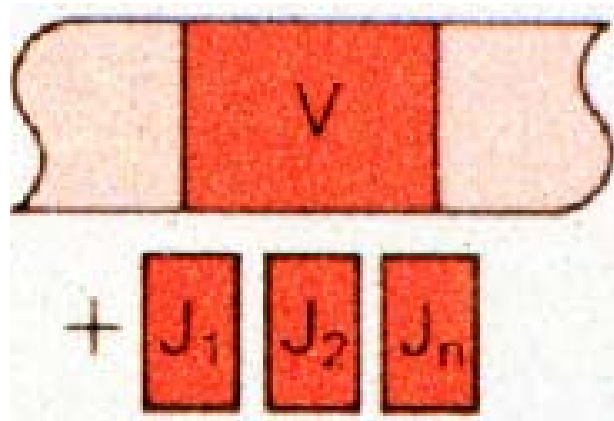
- ¿... Y cuántos serían necesarios para generar la enorme diversidad que existe...?
  - ¿Habría espacio en el genoma para tantos genes...?
  - ¿Cómo explicar hubiese un gen que codificase por una inmunoglobulina capaz de reconocer a un antígeno con el que quizás nunca antes en la evolución tuvo la especie contacto?
- ❖ La realidad es que el tamaño que en el genoma ocupa un espacio reducido en el cromosoma 14, (locus q32.3), así como en el 15 y 16

2: ¿... Porque existen mutaciones muy frecuentes en los genes que codifican por las inmunoglobulinas...?



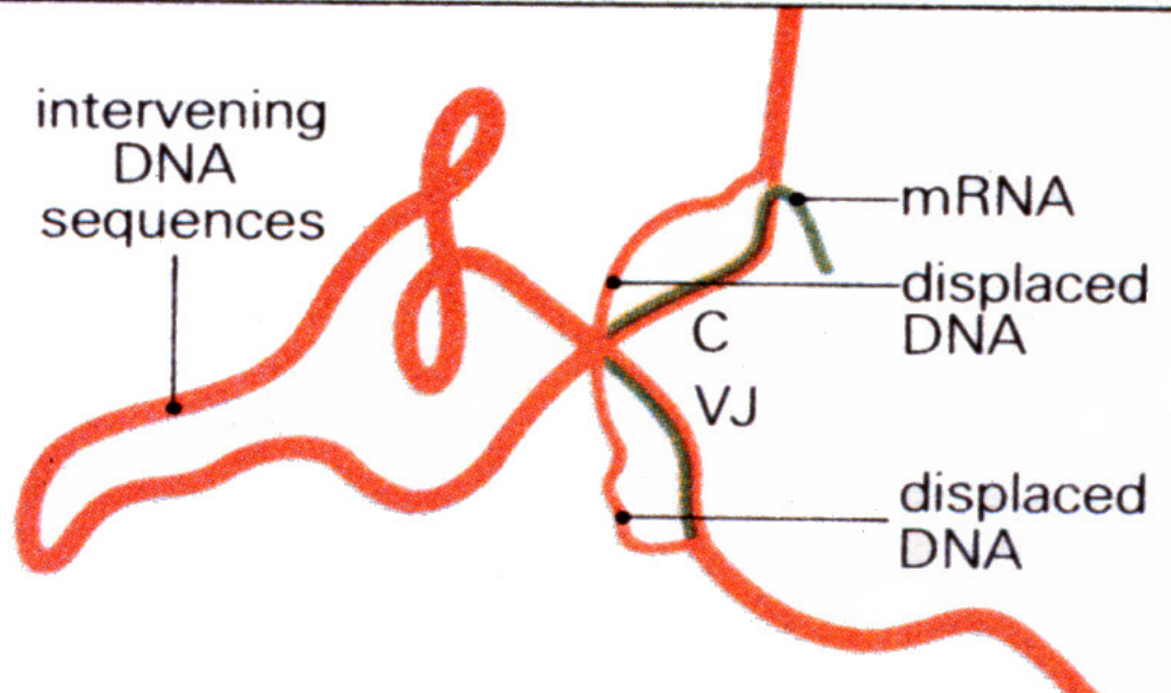
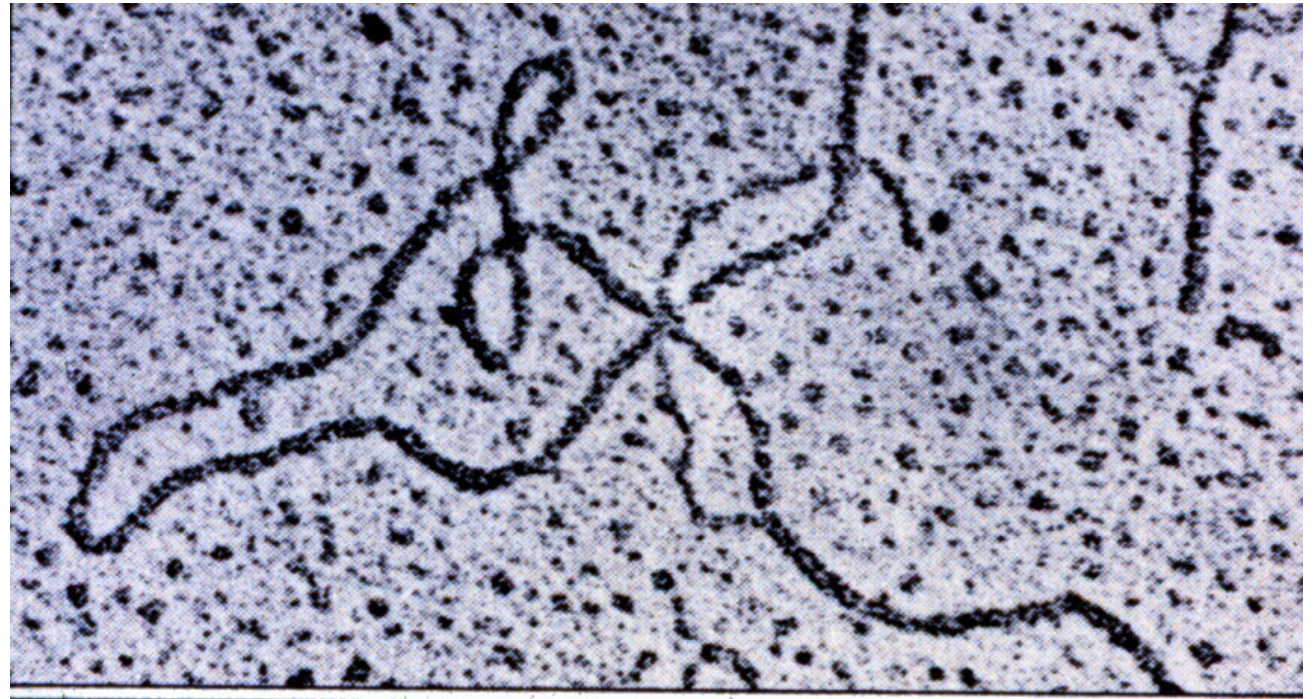
Conocida la bajísima frecuencia de mutación existente en las células eucarióticas, fruto de un eficiente mecanismo de reparación del DNA, parece harto improbable que esto pueda ocurrir con la frecuencia y rapidez que con la que tiene lugar la respuesta inmune...

3. ¿No será quizás que la proteína expresada es el resultado de la combinación de distintos genes...?

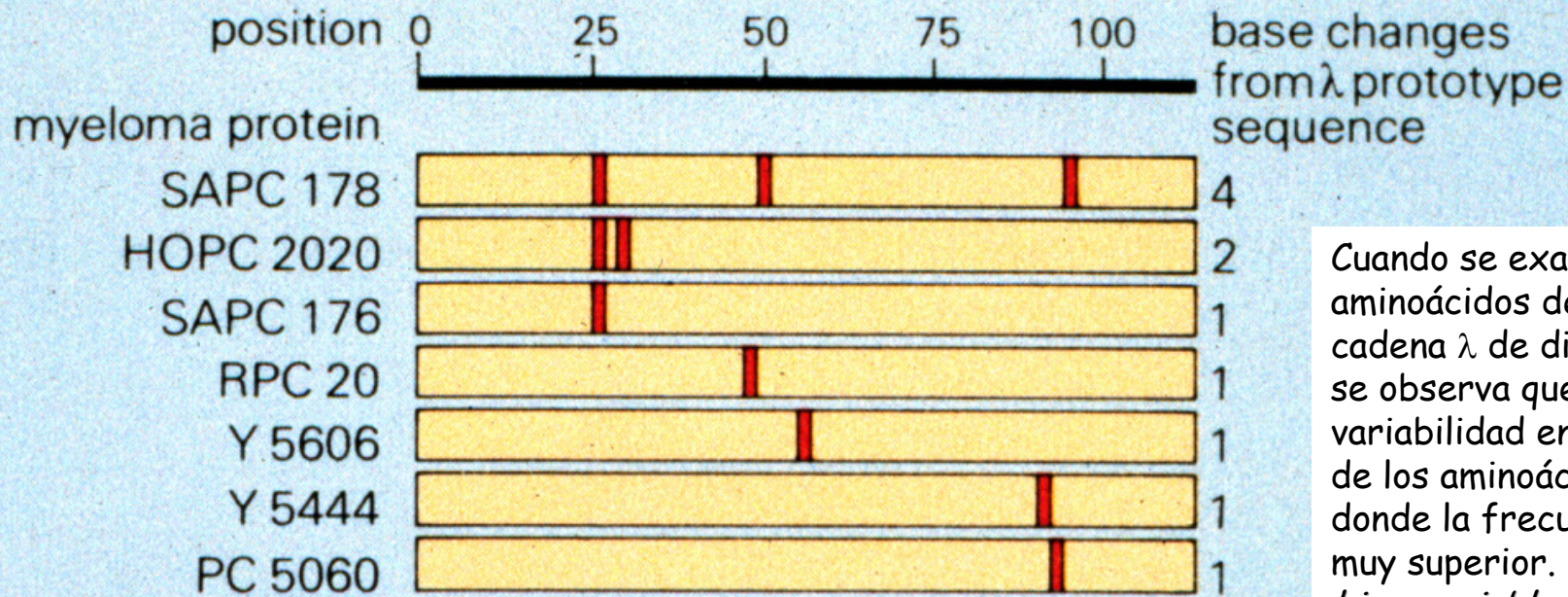


Existen evidencias de que la información que codifica por la región variable de las Ig es el resultado de la recombinación genética de un limitado número de genes que se encuentran separados en la estructura del DNA...

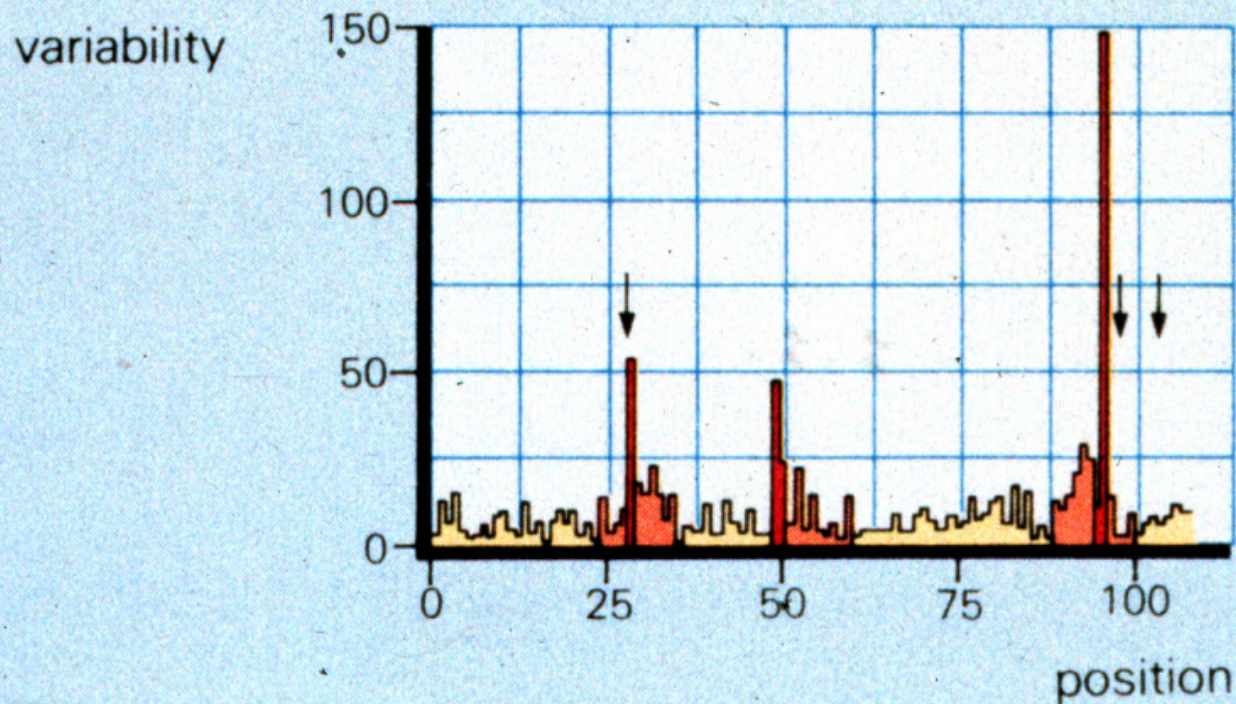
Microfotografía de microscopía electrónica de linfocitos evidencian cómo el mRNA sintetizado para la producción de una inmunoglobulina proviene de la transcripción de regiones bastante separadas del DNA que codifican por la región variable y la constante.





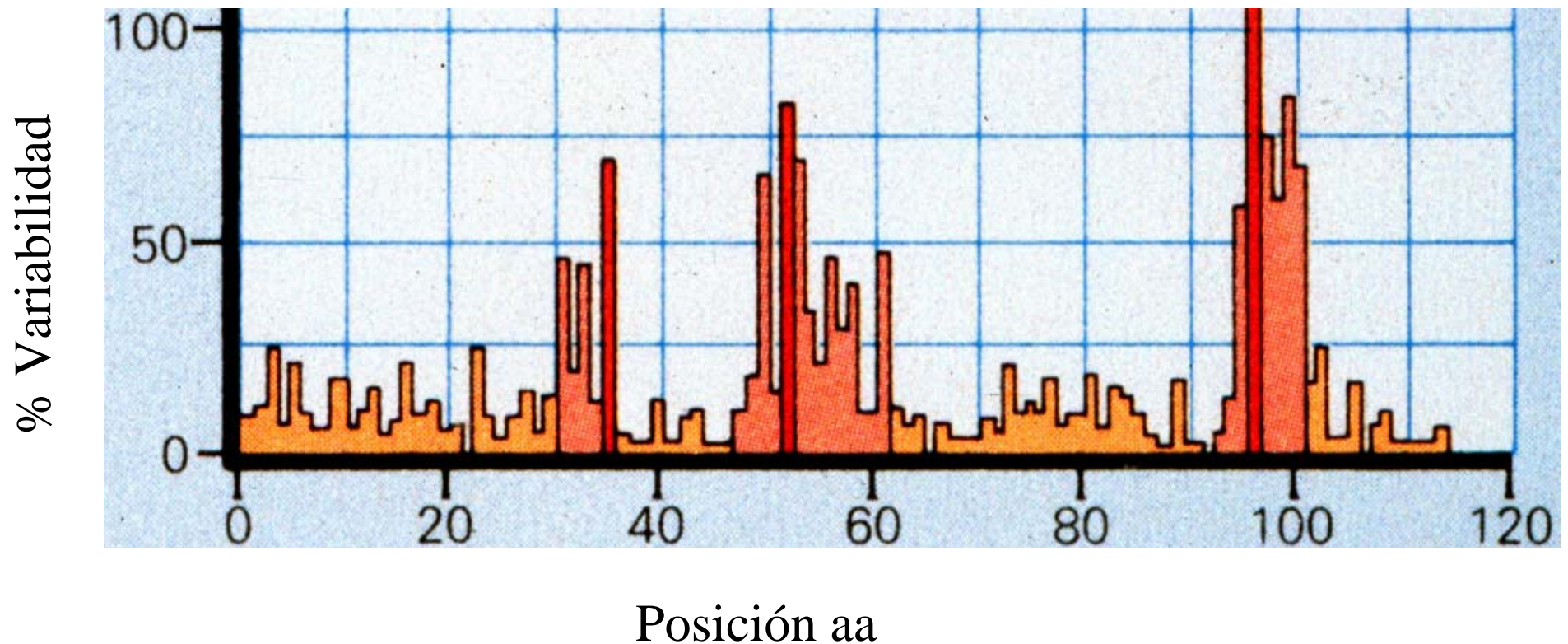


Cuando se examina la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena  $\lambda$  de distintas inmunoglobulinas, se observa que, aun existiendo variabilidad en casi todas las posiciones de los aminoácidos, existen regiones en donde la frecuencia de variabilidad es muy superior. Se denominan, *regiones hipervariables*

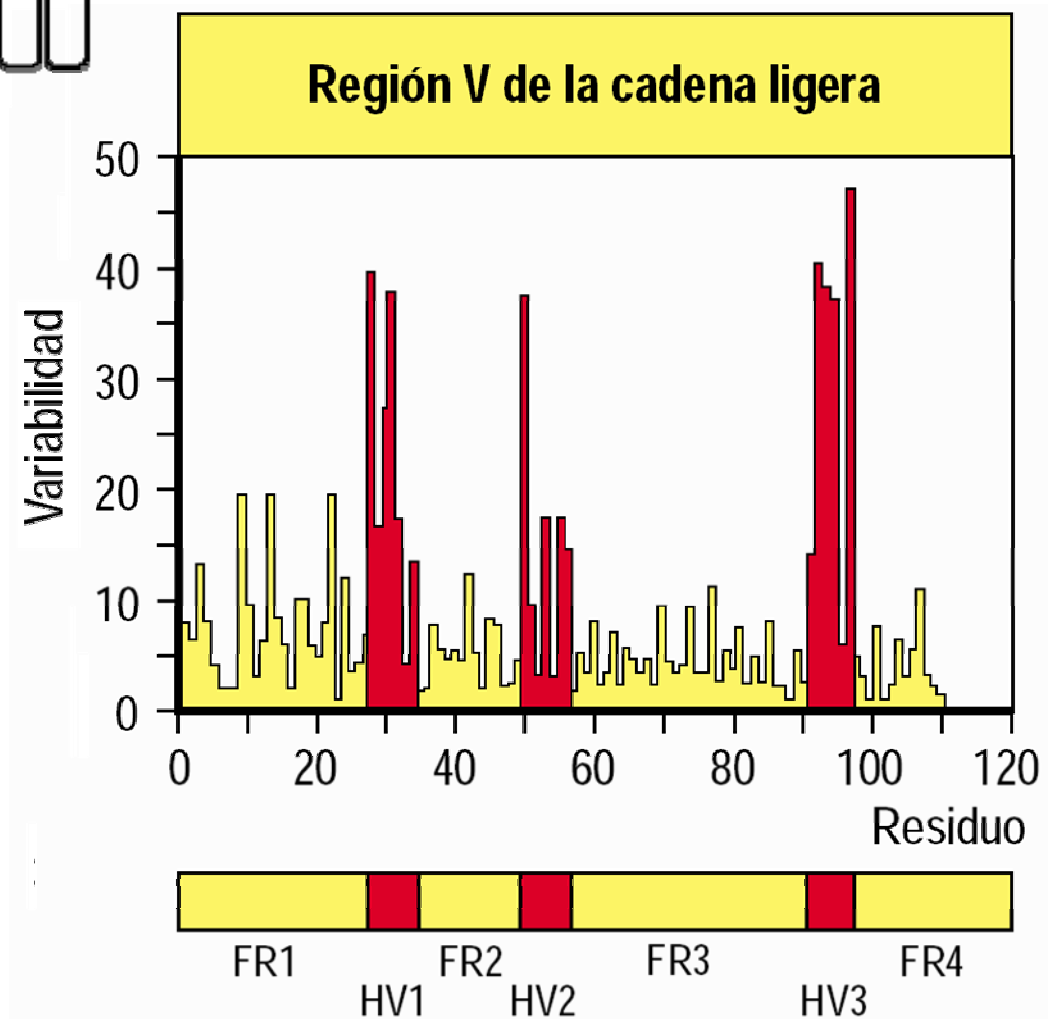
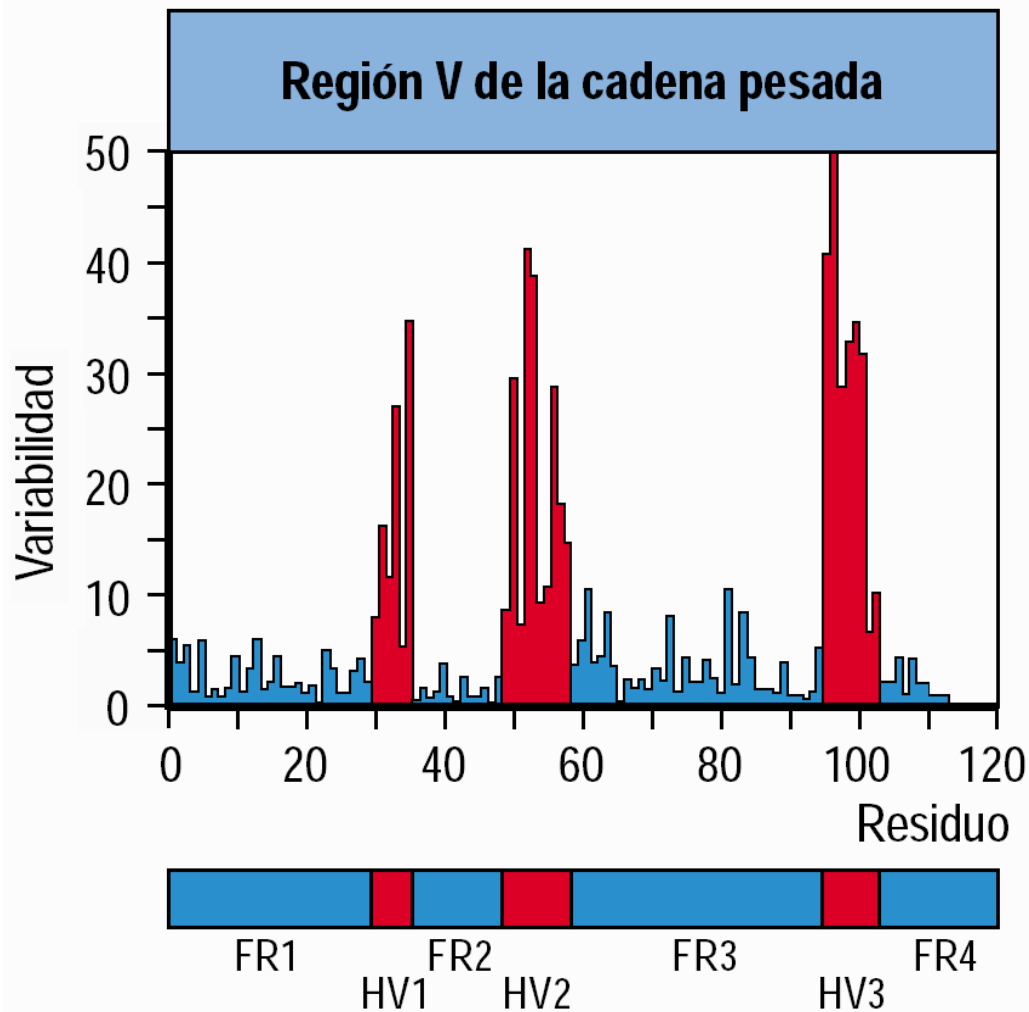
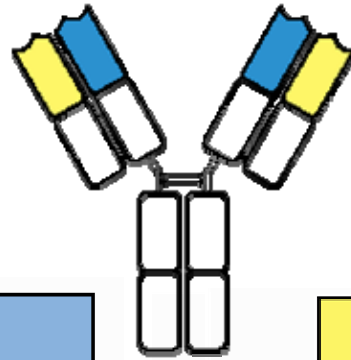


Este tipo de estudios es posible llevarlos a cabo en pacientes que sufren mielomas monoclonales: una enfermedad tumoral de los linfocitos B o células plasmáticas que se traduce en la producción de una ingente cantidad de inmunoglobulinas idénticas (clonales)

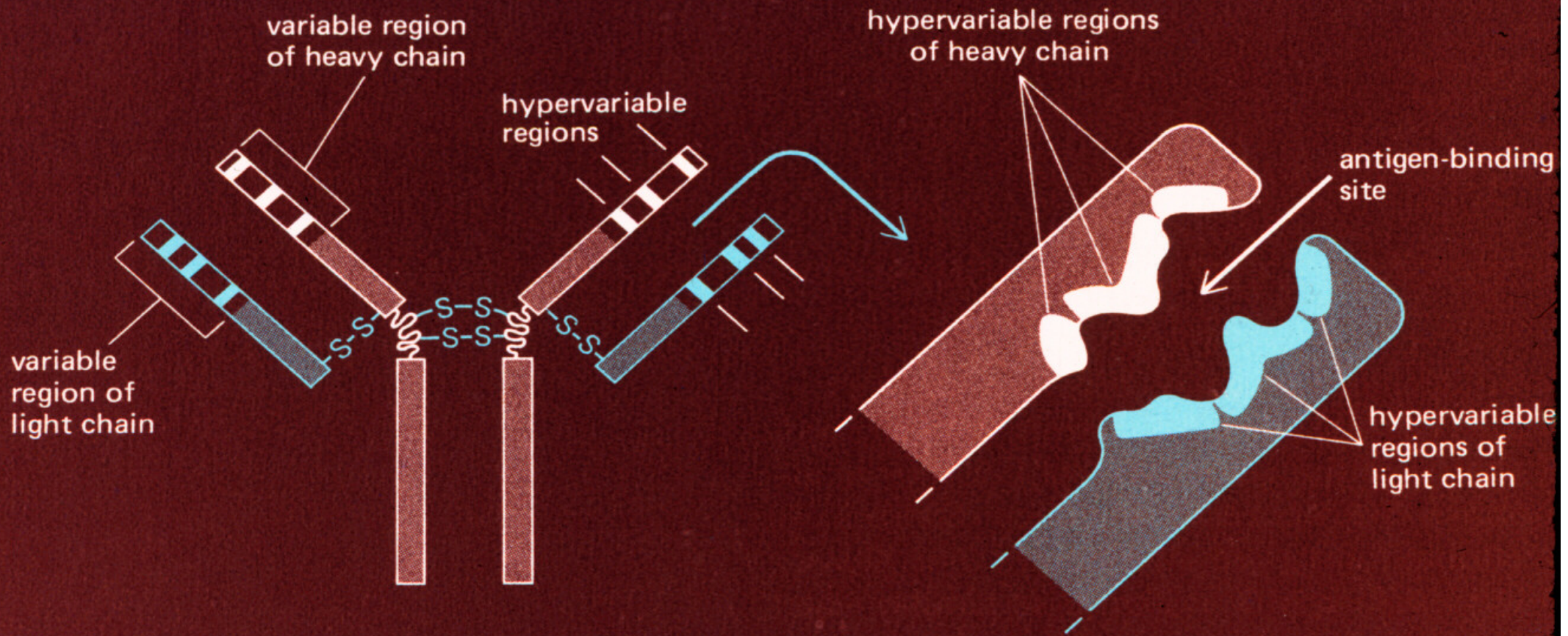
Lo mismo cabe señalar de las cadenas pesadas, en las que asimismo pueden identificarse *regiones hipervariables* en las que la frecuencia de la variabilidad de un aminoácido en una determinada posición, es muy superior a las adyacentes.



Así pues, en las regiones variables de ambas cadenas existen zonas con una variabilidad aun mayor (regiones hipervariables)



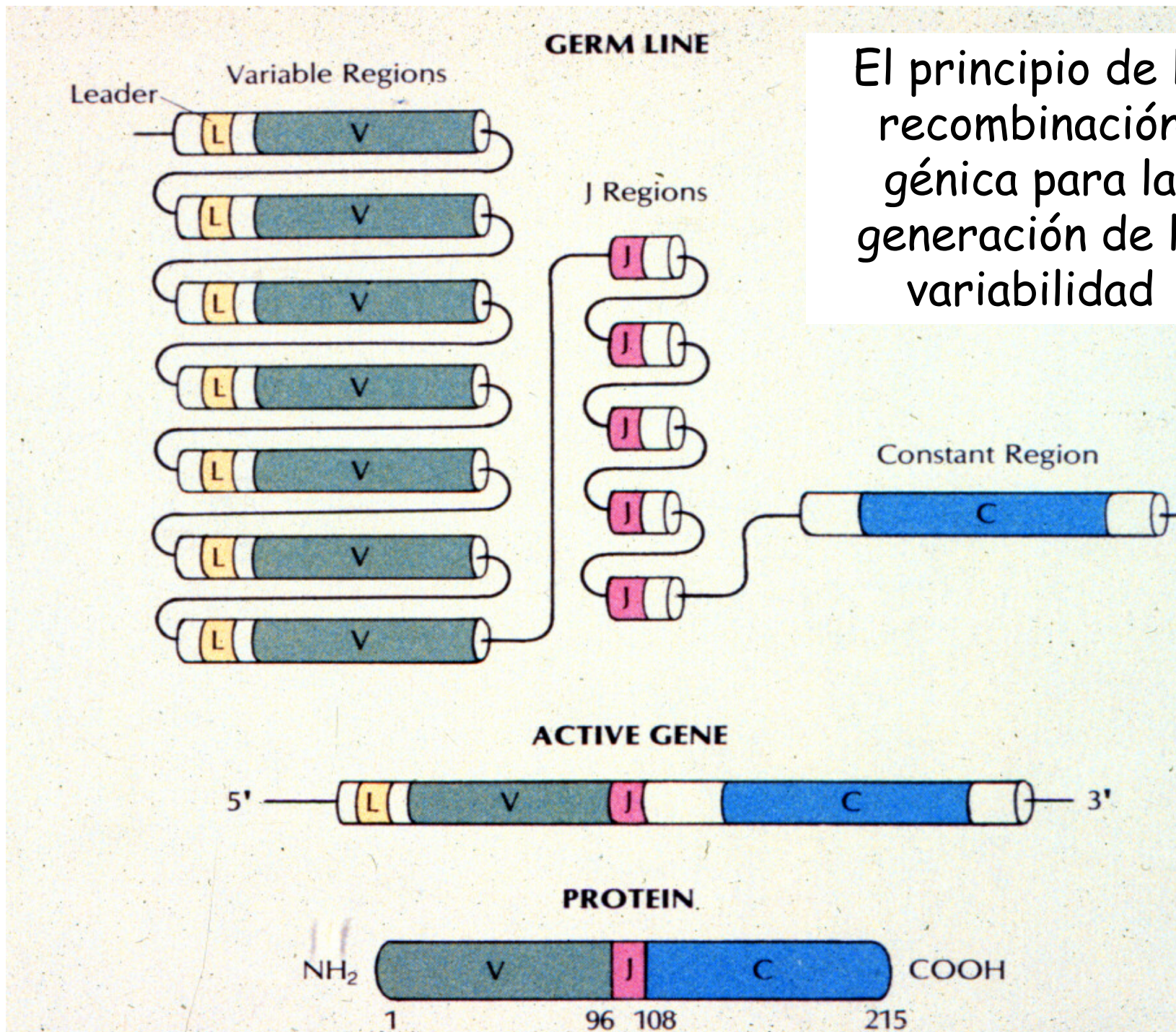
Esas regiones hipervariables que se sitúan dentro de las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras, forman parte precisamente del *locus* de reconocimiento del antígeno por el anticuerpo. Esa mayor frecuencia de variabilidad es la que le confiere la enorme diversidad al *locus* de reconocimiento del antígeno, y con ello la mayor posibilidad de reconocer a múltiples antígenos diferentes.



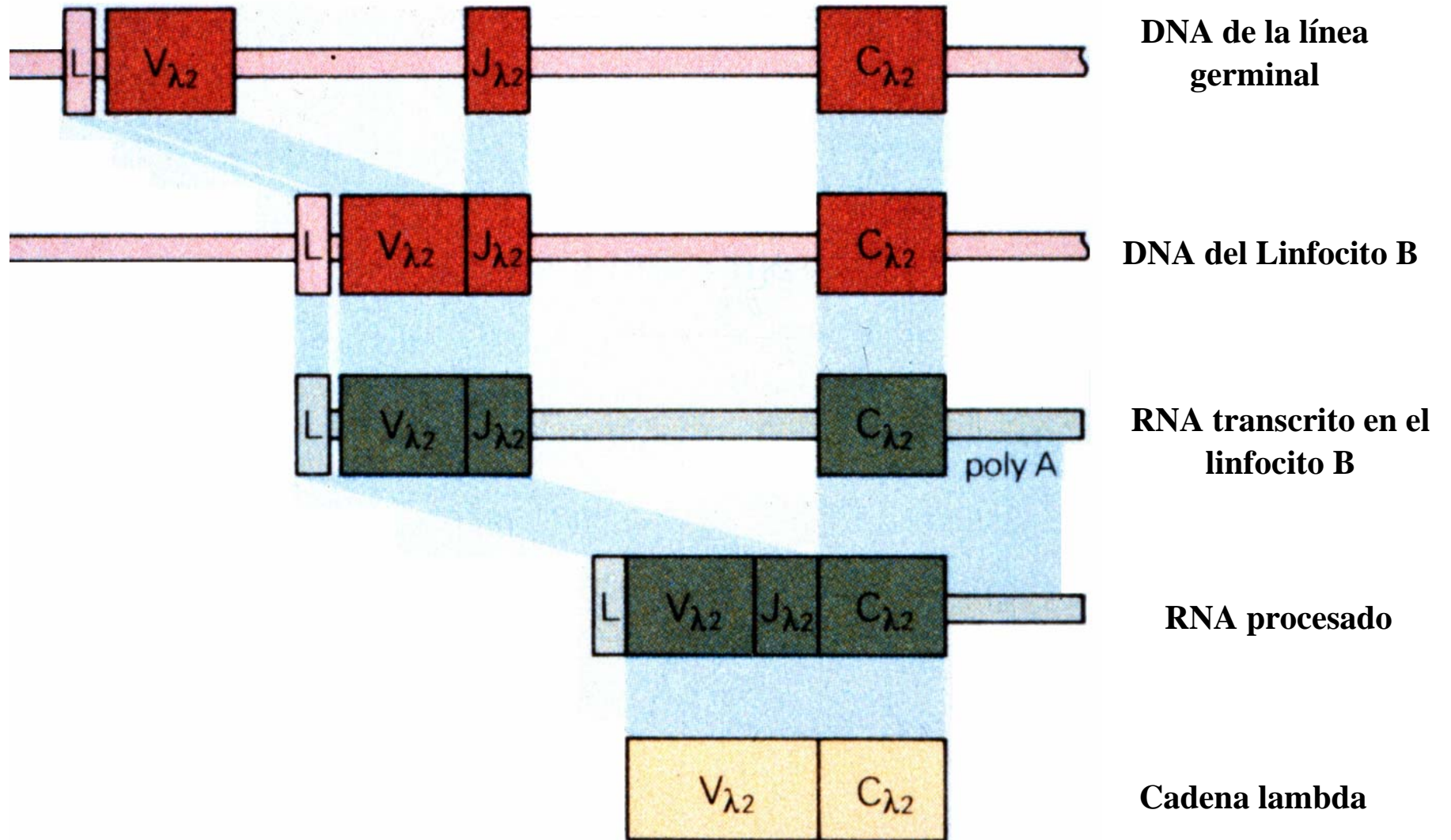
## ¿Cómo se genera la diversidad estructural de las inmunoglobulinas?

1. Múltiples genes (V, J, D) en la línea germinal
2. Recombinación génica (VJ en las ligeras y V, J, D en las pesadas)
3. Imprecisiones en las recombinaciones
4. Mutación somática puntual
5. Existencia de dos tipos de cadenas (pesada y ligera)

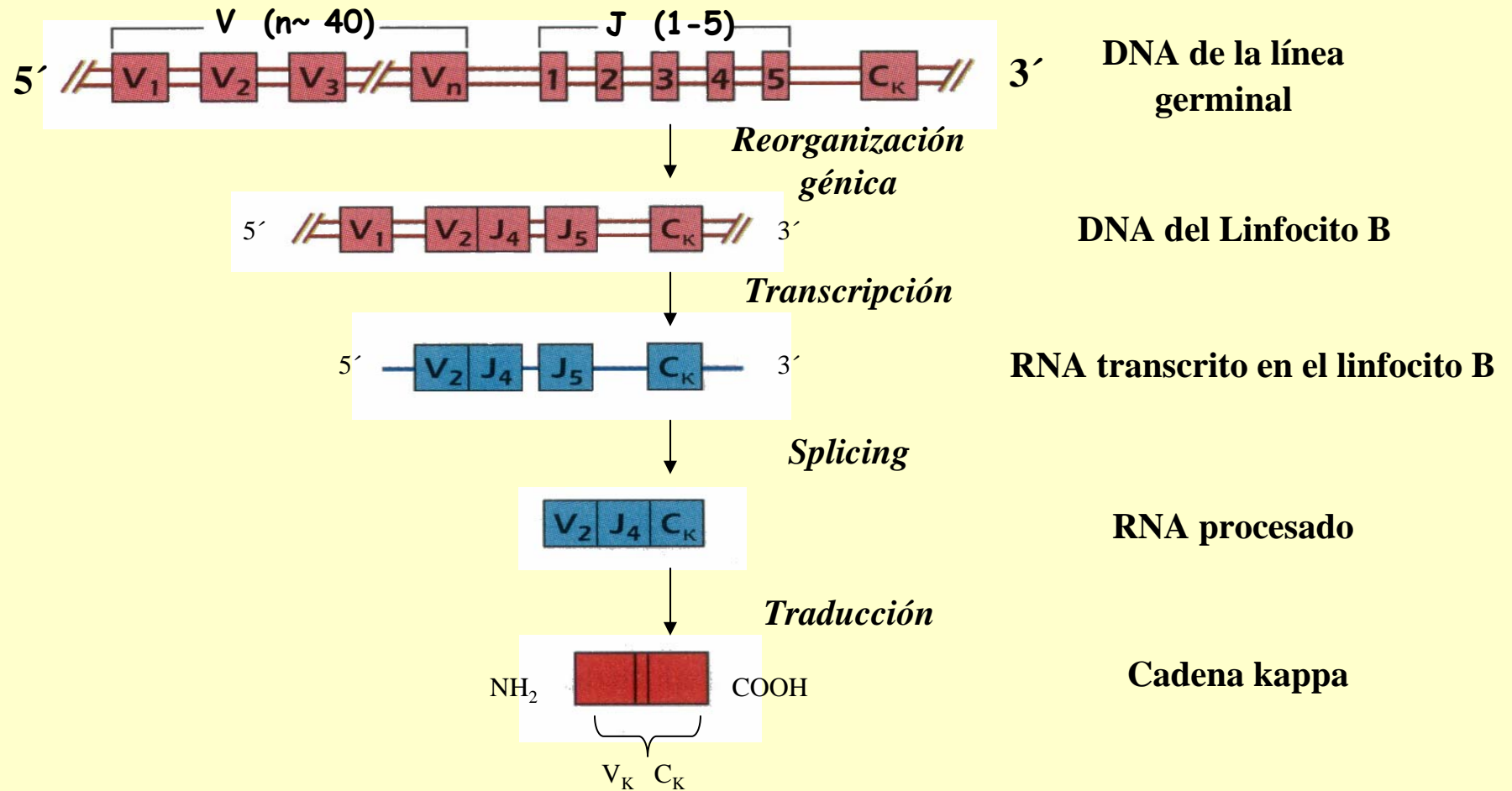
El principio de la recombinación génica para la generación de la variabilidad



# Recombinación y procesamiento de genes en la cadena $\lambda$

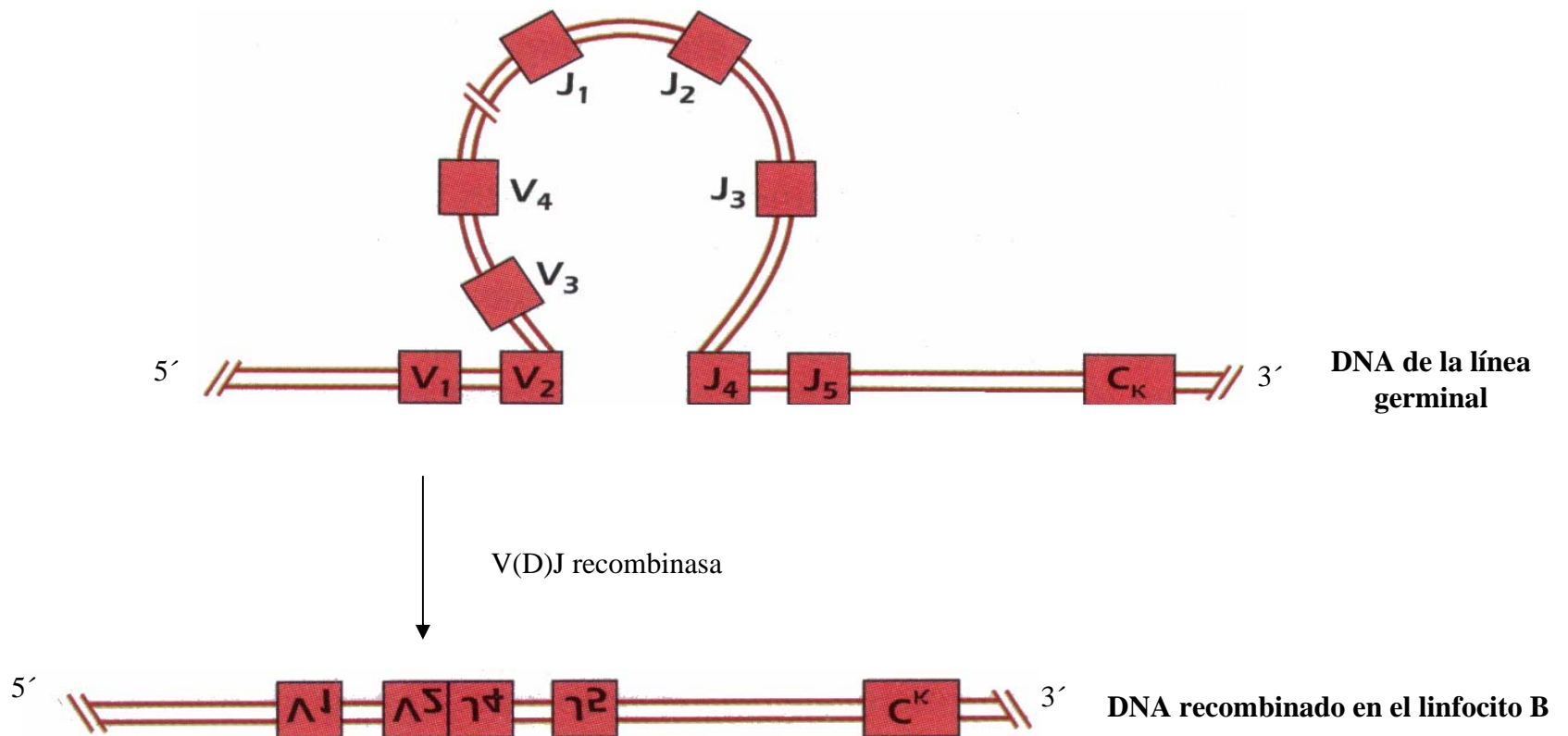


# Recombinación y procesamiento de genes en la cadena $\kappa$



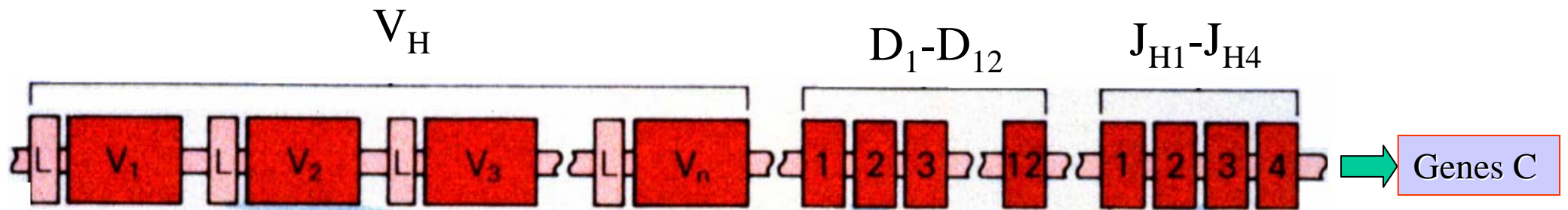


# Mecanismo por el que ocurre la recombinación génica del DNA que codifica por la cadena kappa

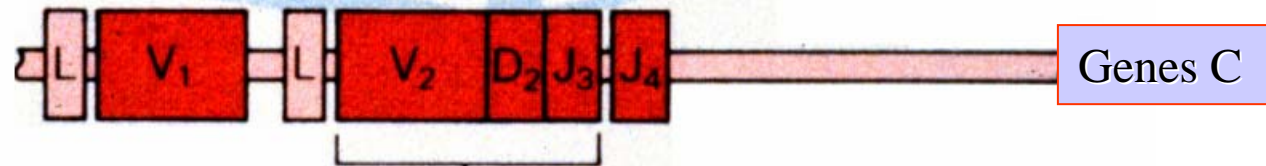


# Recombinación y procesamiento de genes en la cadena pesada

A) DNA de la célula germinal

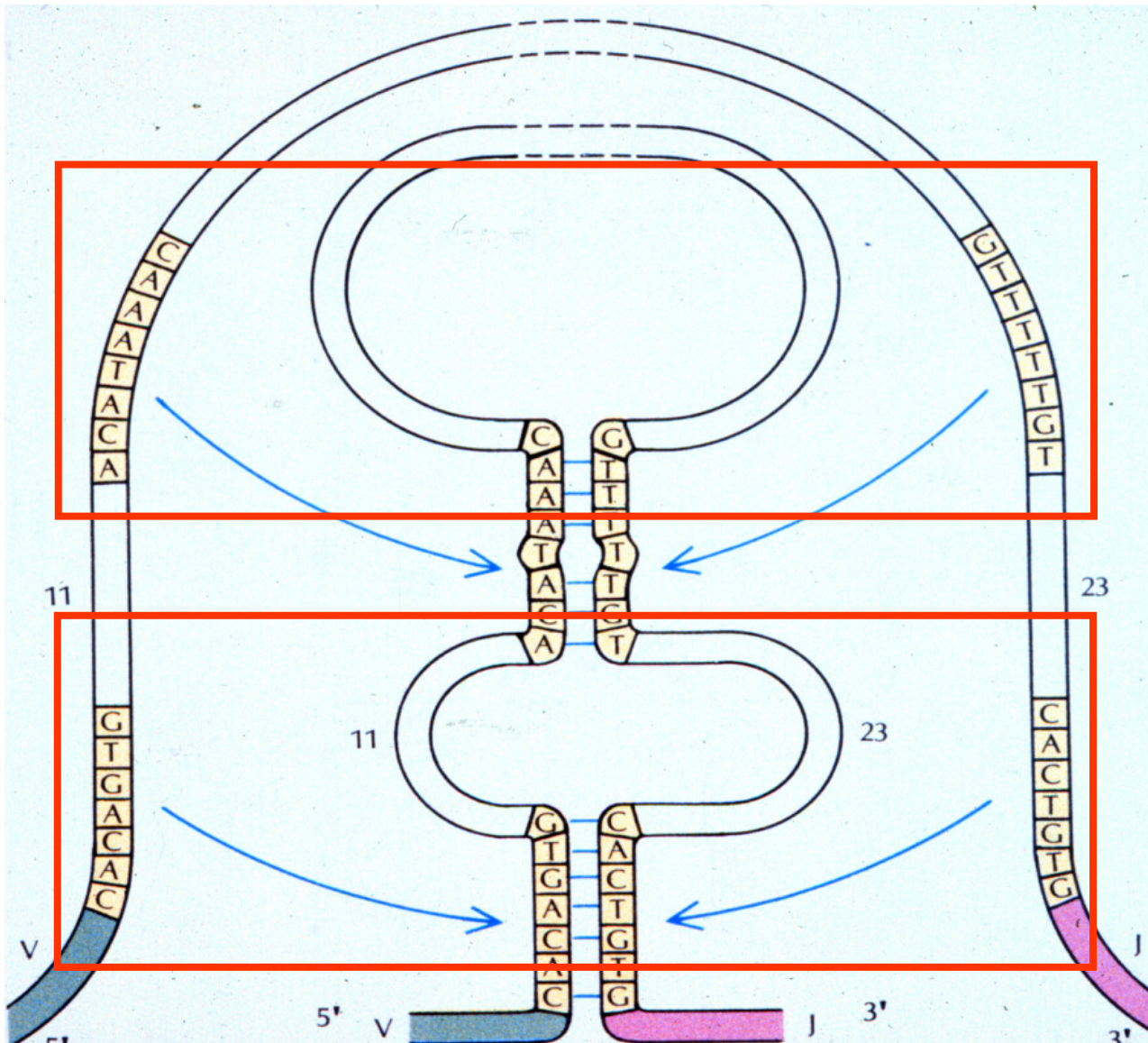


B) DNA del linfocito B



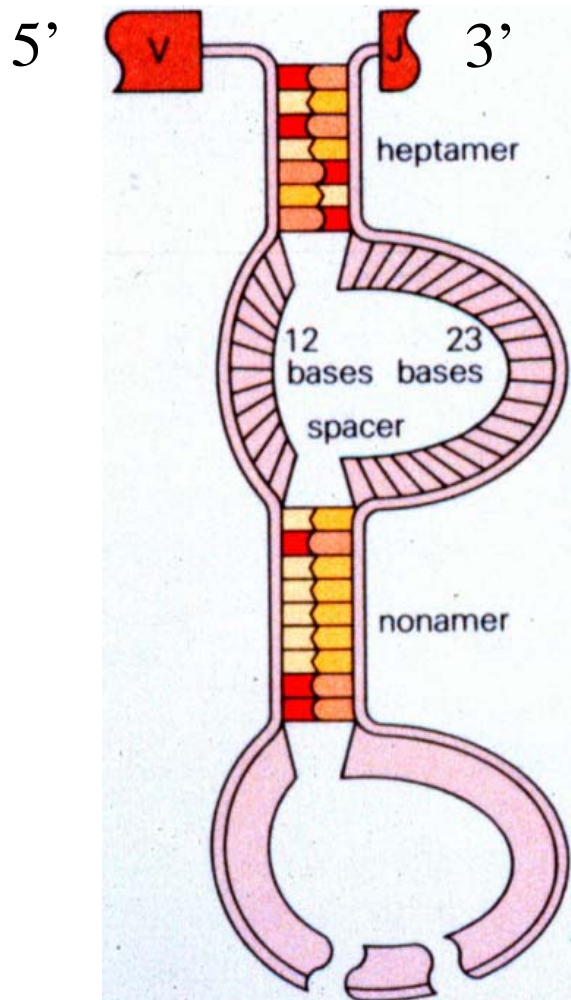
Gen VDJ recombinado

## Mecanismo de recombinación génica (II): secuencias complementarias

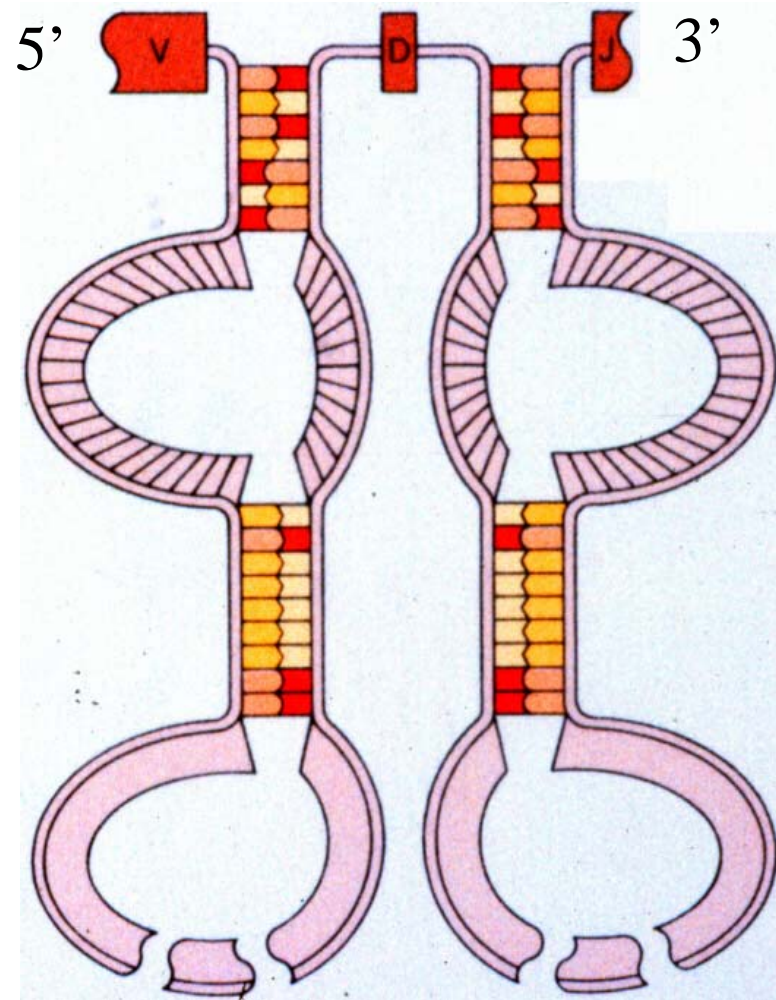


En las regiones que flanquean los distintos genes V, D y J, existen regiones del DNA con secuencias complementarias que permiten *bucles* que *aproximan* algunos de estos genes y que hace que durante la copia del DNA de la célula linfocítica madre a la hija, se copien solo parte de estas secuencias, de manera que la célula hija hereda solo una parte de dichos genes y con ello, una capacidad *limitada* para producir inmunoglobulinas con una región variable diferente

# Mecanismo de recombinación génica en las cadenas ligeras y pesadas

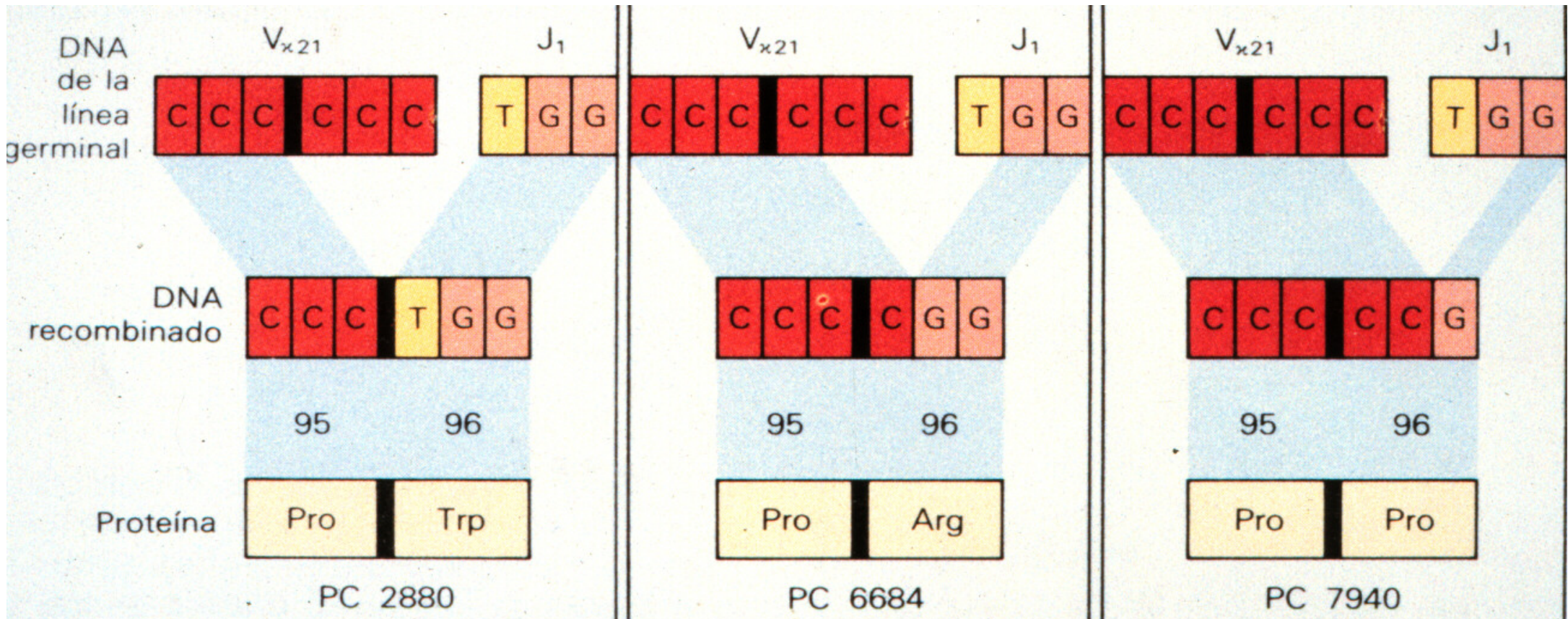


Cadena ligera ( $\kappa$ )

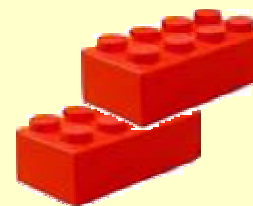
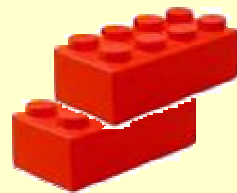
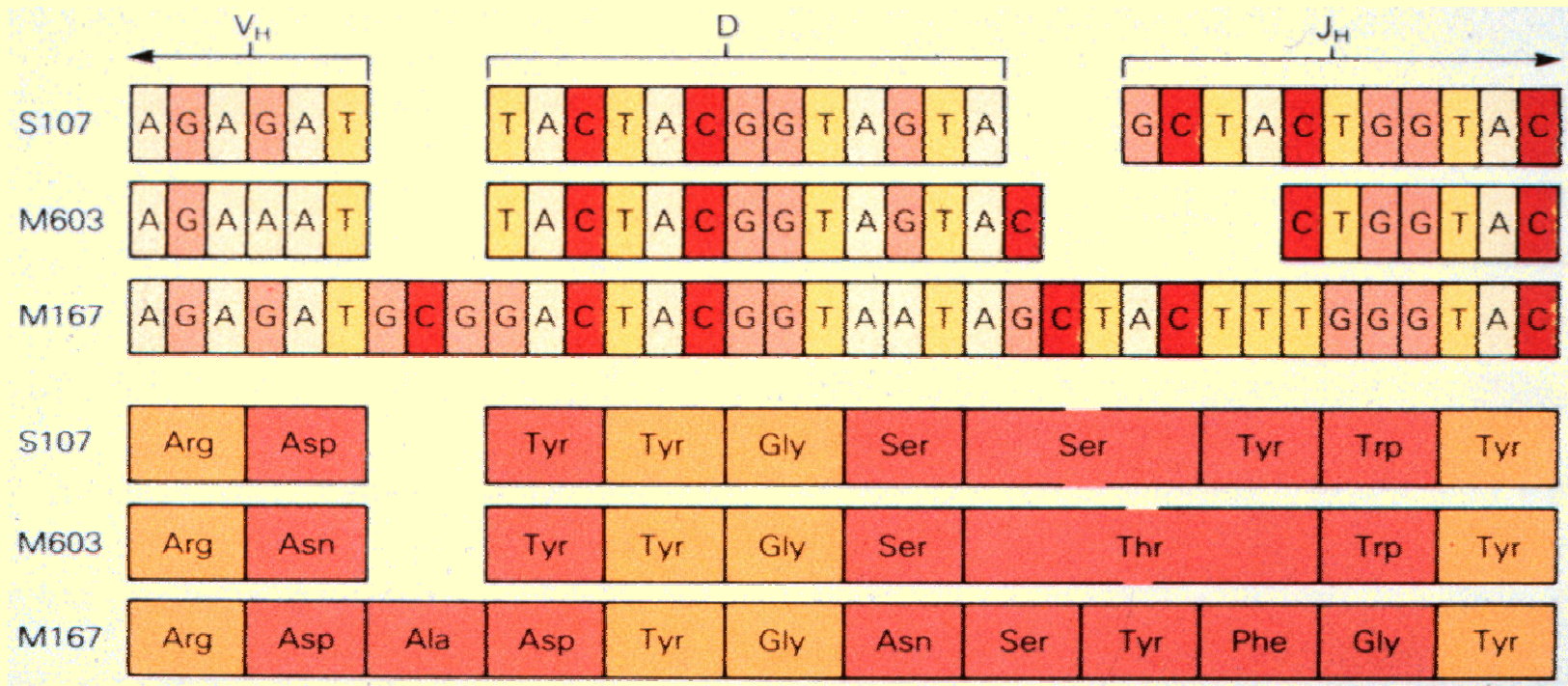


Cadena pesada

# Imprecisión en las recombinaciones de genes V y J en las cadenas ligeras



# Imprecisión en las recombinaciones de genes V y J en las cadenas pesadas

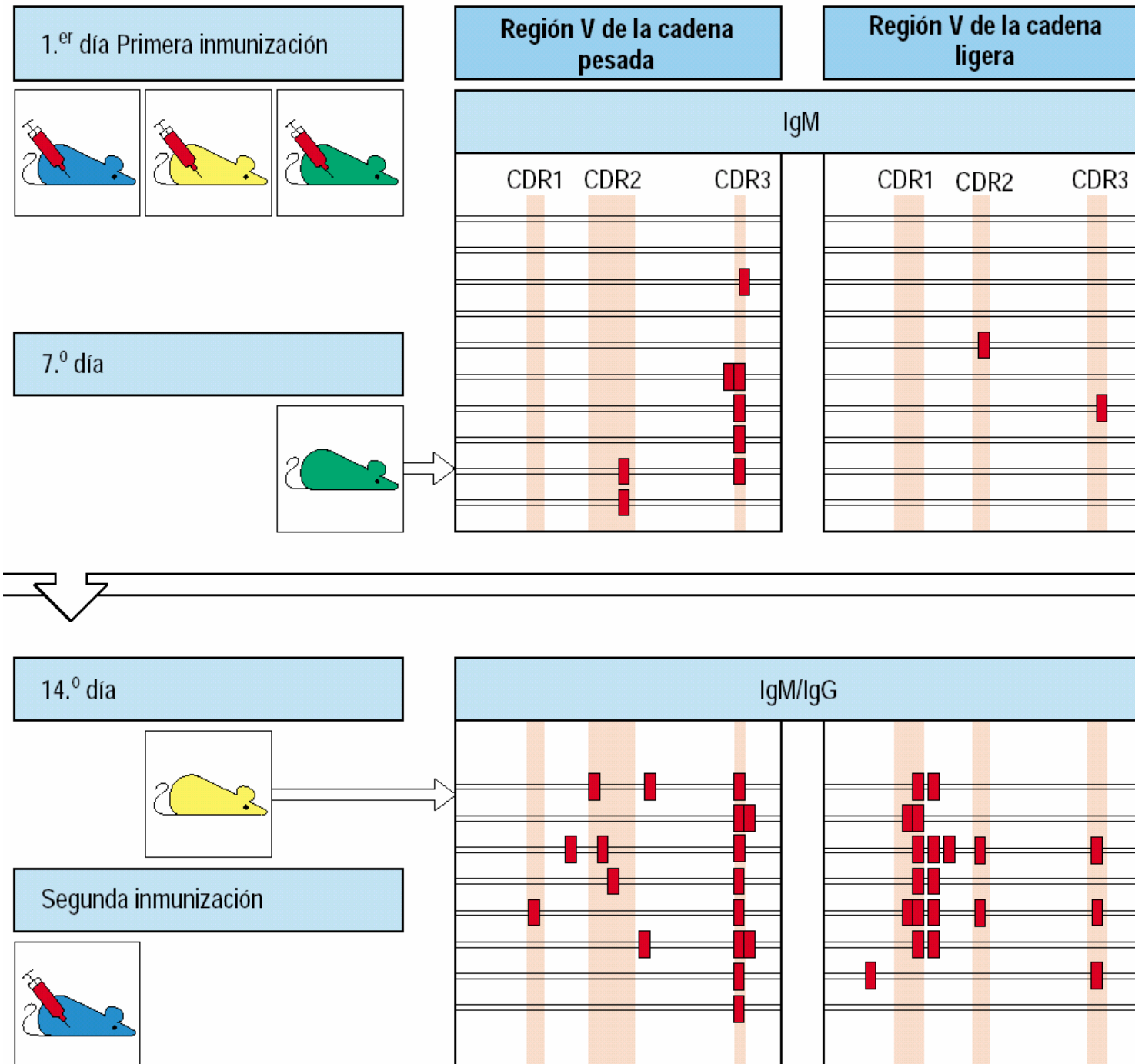


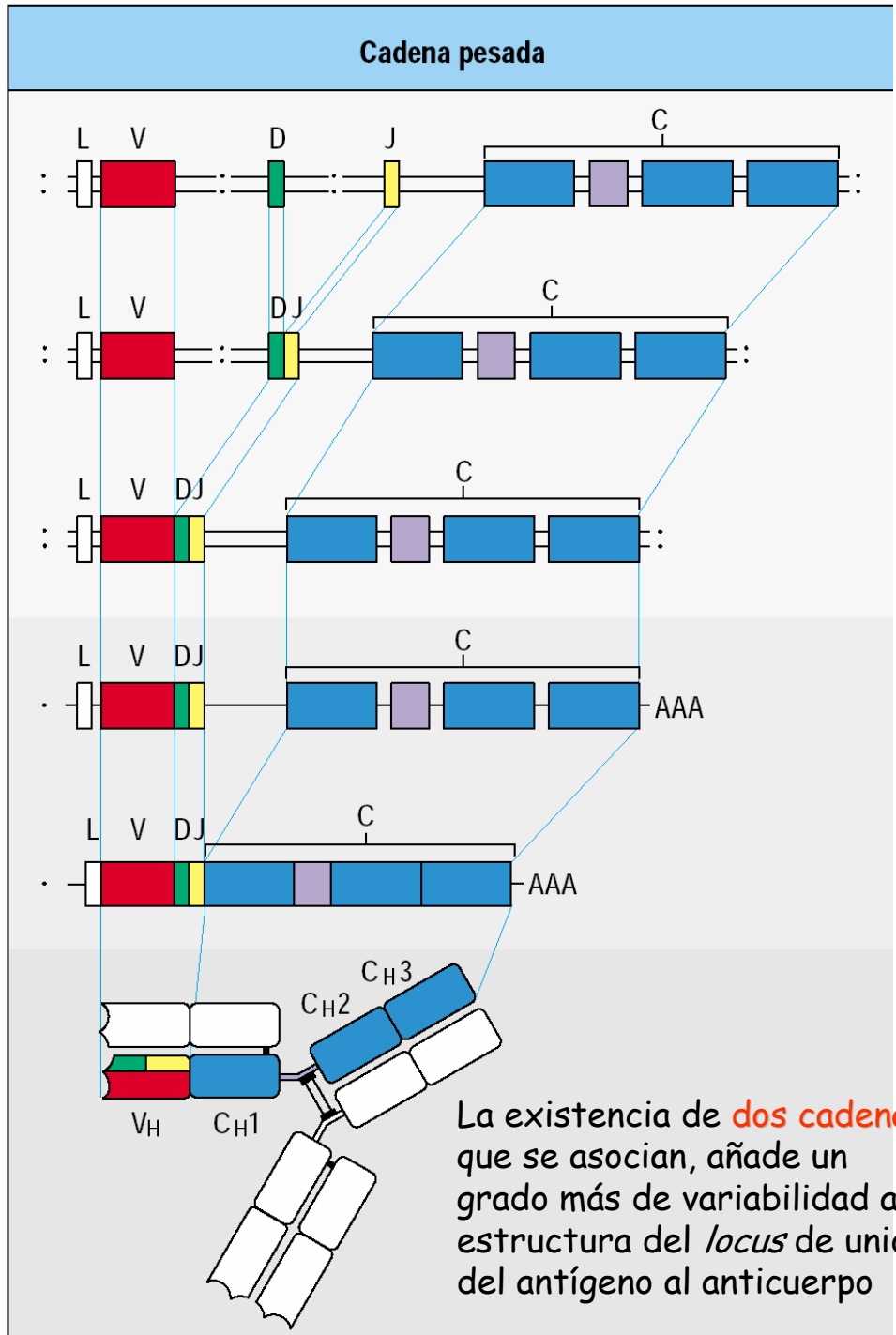
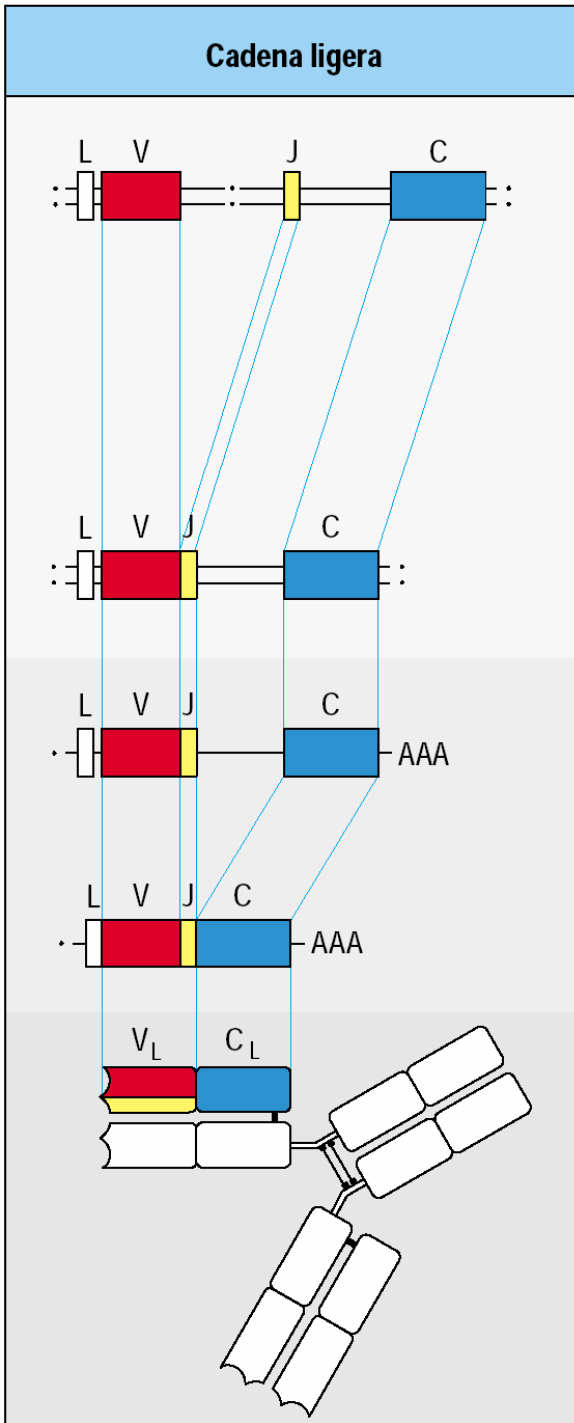
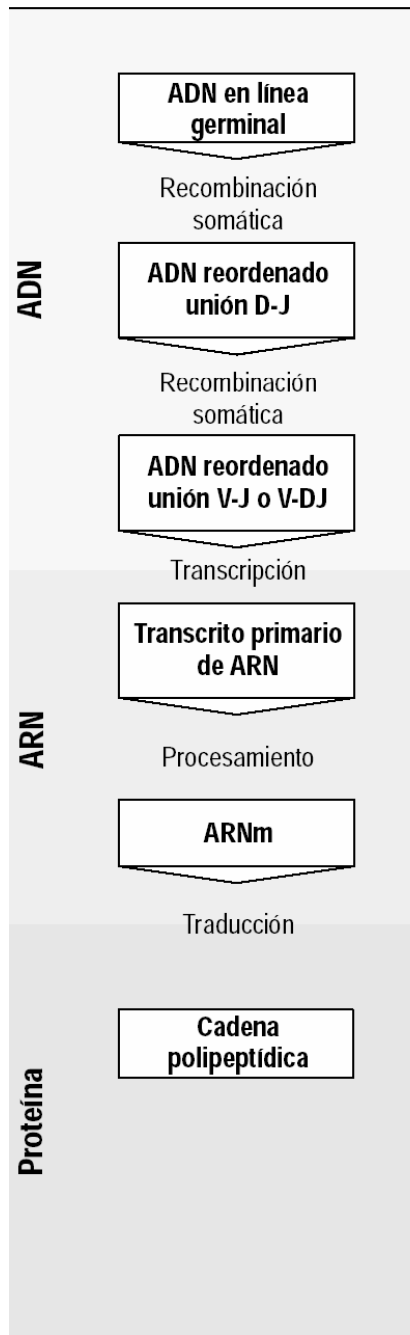
# Mutación somática puntual

Cuando se compara la secuencia de la zona variable de la cadena pesada y ligera producidas por distintos linfocitos B obtenidos tras la administración repetida de un mismo antígeno pequeño, se observa cómo aparecen mutaciones en ciertas regiones de la secuencia de dichas cadenas, producidas por los linfocitos tras las sucesivas inmunizaciones.

Este fenómeno ocurre durante la respuesta secundaria

Las mutaciones puntuales tienden a agruparse en las regiones hipervariables CDR1 y CDR2





La existencia de **dos cadenas** que se asocian, añade un grado más de variabilidad a la estructura del *locus* de unión del antígeno al anticuerpo



# Número teórico de posibles combinaciones en la generación de la diversidad de los anticuerpos

