



**UNIVERSIDAD DEL
SURESTE
4TO SEMESTRE
MONOGRAFIA
DERECK HARPER
NARCIA
MEDICINA**

MATERIA: INMUNOLOGIA
MAESTRO DR: SAUL PERAZA
TUXTLA GUTIERREZ, CHIAPAS, 27 DE FEBRERO
DEL 2022

INMUNOGLOBULINAS

El punto clave del sistema inmune adaptativo es su capacidad de reconocimiento específico de cualquier tipo de molécula o partícula extraña. Para ello, el sistema inmune cuenta con las inmunoglobulinas (Ig) y con los receptores de los linfocitos T (TCR), los cuales exhiben tres importantes propiedades:

diversidad
heterogeneidad
procedencia a partir de reordenaciones de genes.

Las inmunoglobulinas funcionan como:

1- la parte específica del complejo de las células B, a nivel de membrana, que reconoce al antígeno.

2- moléculas circulantes, es decir anticuerpos secretados por las células plasmáticas procedentes de activación, proliferación y diferenciación de células B. Estos anticuerpos se localizan en el suero, en los líquidos tisulares (intersticiales) y recubriendo ciertos epitelios internos. Estas Ig circulantes son los efectores de la rama humoral del sistema inmune específico (de hecho inician la fase efectora, pero como veremos, la eliminación definitiva del Ag no suelen hacerla directamente los anticuerpos).

Los receptores de células T aparecen sólo como moléculas de membrana de los linfocitos T. Reconocen al antígeno restringido por el MHC de la célula diana o de la célula presentadora. Suministran la base de la inmunidad celular específica (en el caso de los linfocitos TC) y del mecanismo de los linfocitos T colaboradores (TH).

Porter sometió la IgG a digestión breve con la enzima papaína, tras de lo cual realizó con los fragmentos resultantes una separación cromatográfica en carboximetil-celulosa.

Dedujo que cada molécula de IgG había sido escindida por la papaína en dos fragmentos idénticos, capaces de unir antígeno (fragmentos Fab) y un fragmento cristalizable (Fc).

Experimentos de Kabat & Tiselius (1939): demostraron que la llamada fracción g-globulínica de las proteínas del suero era la responsable de la actividad anticuerpo (por eso, a los anticuerpos se les ha denominado durante mucho tiempo como g-globulinas).

Porter y Edelman (por separado, en los años 50 y 60) realizaron diversos experimentos usando ultracentrifugación para separar las g-globulinas, obteniendo una fracción que poseía un coeficiente de sedimentación de 7S, a la que llamaron IgG, con un peso molecular de unos 150.000 Da.

Nisonoff realizó experimentos parecidos a los de Porter, pero en lugar de digerir la IgG con papaína, empleó pepsina. Del ulterior análisis cromatográfico dedujo que la pepsina había roto cada molécula de IgG en un fragmento capaz de unir Ag pero con doble valencia [fragmento F(ab')₂], y una serie de pequeños fragmentos pequeños no cristalizables, procedentes del Fc original.

Edelman sometió la IgG a un tratamiento reductor con mercaptoetanol (que provoca la rotura de los puentes disulfuro), con posterior electroforesis desnaturante de los péptidos resultantes. Sus resultados indicaban que la IgG estaba compuesta de dos tipos de cadenas polipeptídicas, una pesada (cadena H) y otra ligera (cadena L).

Ensamblando todos estos resultados se obtenía el primer modelo de la estructura de una inmunoglobulina: cada molécula de IgG está compuesta de:

Dos cadenas H, cada una de unos 50.000 Da.

Dos cadenas L, cada una de unos 25.000 Da.

Cada cadena L está unida a una H por un puente disulfuro.

A su vez, las dos cadenas H están unidas entre sí por puentes disulfuro.

Estudios de secuenciación de las inmunoglobulinas.

El abordaje de la secuenciación de las Ig se encontró con un problema de base: aunque la estructura general de las todas las inmunoglobulinas es parecida, existe una enorme diversidad de secuencias y especificidades frente a distintos antígenos. ¿Cómo obtener y purificar una Ig concreta homogénea que permitiera la secuenciación de sus aminoácidos? En principio hubo que recurrir a muestras de pacientes aquejados de mieloma múltiple: en esta enfermedad un tipo concreto de células plasmáticas (con una especificidad concreta) se ha vuelto canceroso, y secretan grandes cantidades de la correspondiente Ig, que llega a representar el 95% del total de inmunoglobulinas del individuo. Otra ventaja es que los pacientes presentan en la orina las llamadas proteínas de Bence-Jones, que son cadenas L en exceso procedentes del mieloma. De esta forma fueron posibles los primeros análisis de secuencia de las inmunoglobulinas.

Recientemente la secuenciación se ha facilitado notablemente por la disponibilidad de los anticuerpos monoclonales.

Estructura general de las cadenas de las inmunoglobulinas:

Cadenas L

Cuando se comparan distintas proteínas de Bence-Jones se observa que los 100 a 110 primeros aminoácidos difieren entre unas y otras, mientras que los 100-110 últimos son prácticamente idénticos. Ello permite distinguir dos regiones claramente diferenciables en las cadenas ligeras:

región carboxi-terminal, constante (región C)

región amino-terminal, variable (región V)

Además, existen dos posibles versiones de cadenas L, según dos variantes en la región C:

cadenas κ (kappa)

cadenas λ (lambda)

En una misma Ig existen dos cadenas κ o dos cadenas λ , pero nunca una de cada tipo.

Comparando diversas cadenas λ se ha visto que existen varios subtipos según la especie:

en la especie humana, existen cuatro subtipos, denominados $\lambda 1$ a $\lambda 4$.

En ratones, existen tres subtipos (diferentes a los humanos): $\lambda 1$ a $\lambda 3$.

Cadenas H

La cadena pesada posee unos 440 aminoácidos (menos dos tipos, que poseen unos 550). Cada cadena pesada posee una región amino-terminal de 100 a 110 aminoácidos, cuya composición es variable (VH). El resto de la cadena H muestra en humanos cinco patrones básicos de secuencia, distinguibles entre sí, que configuran cinco tipos de cadenas pesadas según la porción constante (CH). La longitud de esta porción constante suele ser de 330 aminoácidos, salvo en dos tipos, que poseen 440 aminoácidos.

En el caso de las IgG e IgA, se pueden distinguir, además, pequeñas diferencias de secuencias dentro de cada clase, que dan origen a subclases, que en humanos son

IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

IgA, IgA2.

En otras especies de mamíferos también se han detectado subclases de IgG e IgA, pero las subclases de las diferentes especies son distintas entre sí. Esto nos sugiere que las subclases han ido apareciendo tardíamente durante la evolución dentro de cada línea filogenética, por lo que no son comparables entre distintas especies.

Cada tipo (o en su caso, cada subclase) de cadena pesada H puede combinarse por separado con cada una de las dos versiones (k o l) de cadenas L.

