

Antígenos y Estructura de los Anticuerpos

Depto de Inmunobiología
Dr. Pablo Oppezzo
Año 2011

Antígeno (Ag)

Molécula capaz de ser reconocida **específicamente** por el sistema inmune a través de anticuerpos (Ac), receptores B (BCR) o receptores T (TCR)

No necesariamente genera una respuesta inmune.

Para aquellas moléculas que inducen una respuesta inmune, se ha propuesto el término de **inmunógeno**

Tipos de Antígenos



SOLUBLES:

Toxinas bacterianas, proteínas solubles
lipoproteínas solubles, ácidos nucleicos, etc

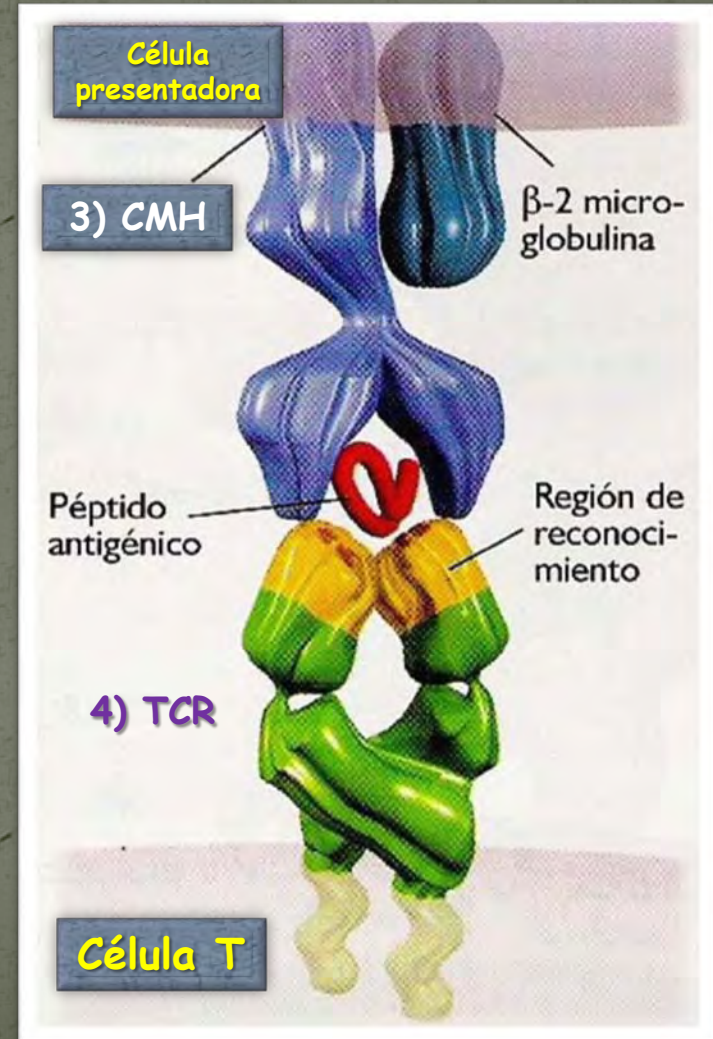
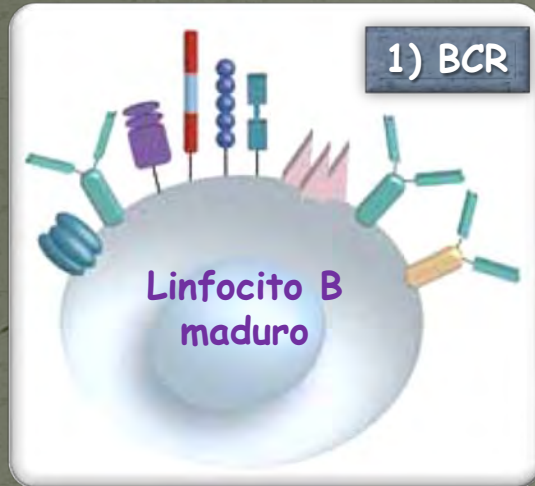


PARTICULADOS:

Moléculas que forman parte de la superficie
celular, proteínas de cápside de virus, etc

Moléculas adheridas artificialmente a una
partícula, por ej: partículas de látex.

En el Sistema Inmune adaptativo existen cuatro tipos de moléculas implicadas en el reconocimiento del Ag



Antigenicidad:

Capacidad de una molécula para combinarse específicamente con anticuerpos y receptores B o T

Inmunogenicidad:

Capacidad de una molécula para generar respuestas inmunes humorales o mediada por células

Haptenos:

Pequeñas moléculas antigénicas pero no inmunogénicas

Factores que influyen la inmunogenicidad

Contribución del inmunógeno

- ✓ agente extraño (no-propio)
- ✓ peso molecular
- ✓ composición química y heterogeneidad
- ✓ susceptibilidad al procesamiento y presentación del antígeno

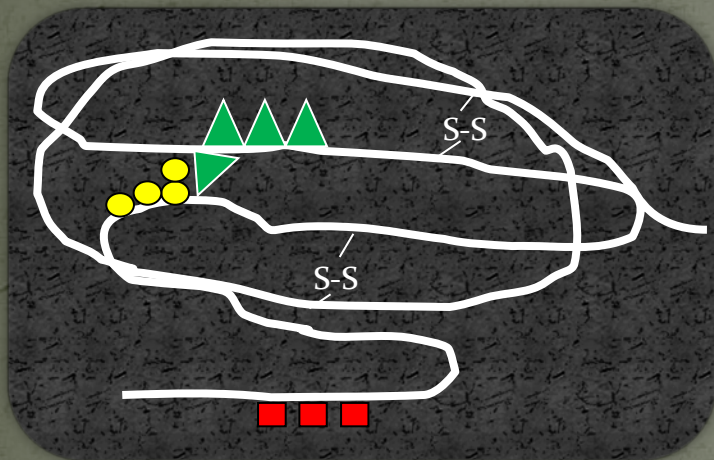
Contribución del sistema biológico

- ✓ Genotipo (influencia MHC)
- ✓ Dosis y vía de administración
- ✓ Adyuvantes

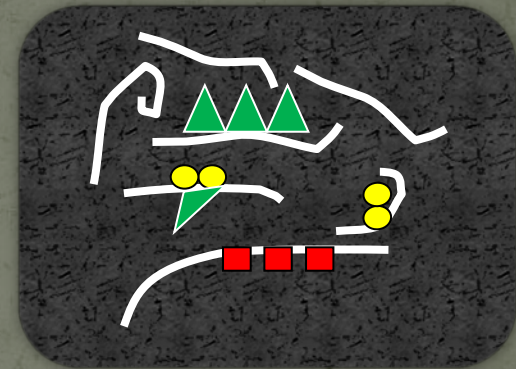
Epítotope

Porción del antígeno reconocida por el BCR o por el TCR

Epítotope conformacional:
presente en la proteína nativa.
Sólo reconocido por el BCR



Epítotope secuencial:
Presente luego del procesamiento
antigénico. Reconocido
por el TCR y el BCR.



Un epítotope presente en un
antígeno proteico puede
involucrar elementos de:

Estructura proteica
terciaria o cuaternaria.

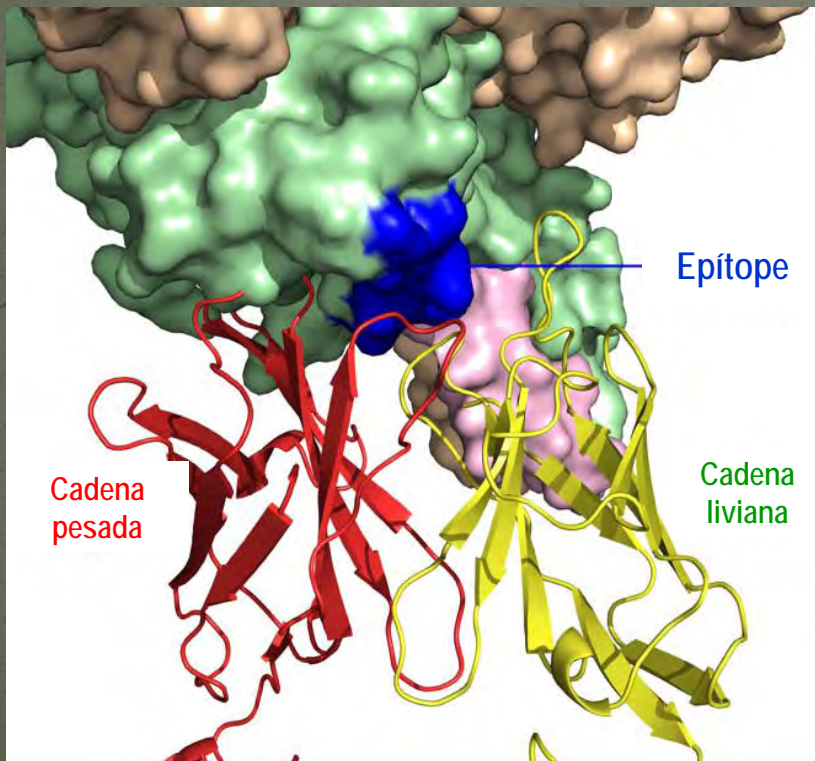


Estructura proteica
primaria o secundaria

Epítopes B

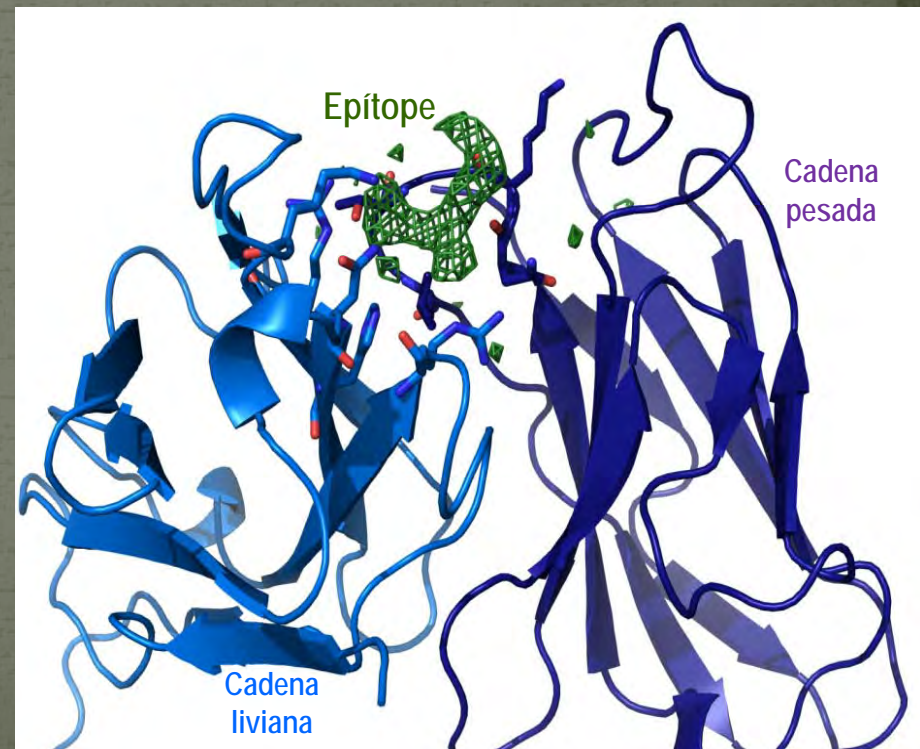
De tipo conformacional

Formado por aminoácidos no-contiguos a nivel de secuencia pero adyacentes en la conformación

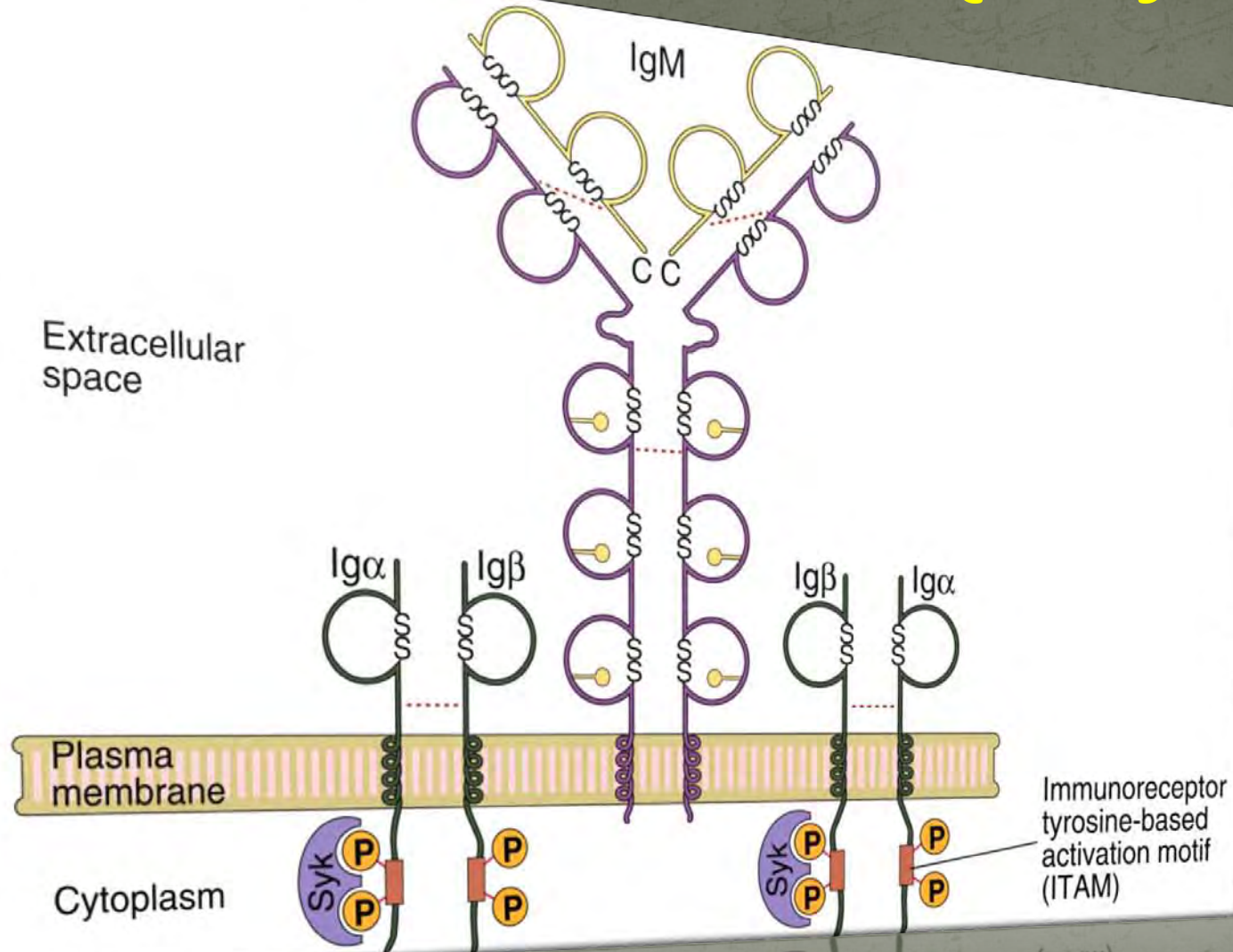


De tipo secuencial

Formado por una secuencia de aminoácidos contiguos

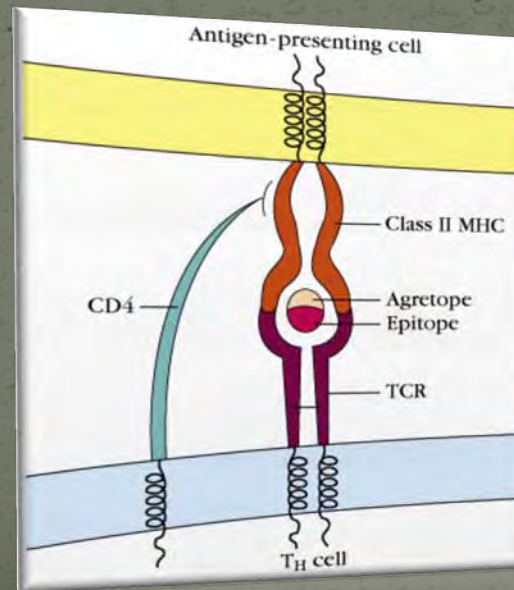


Receptor del linfocito B (BCR)

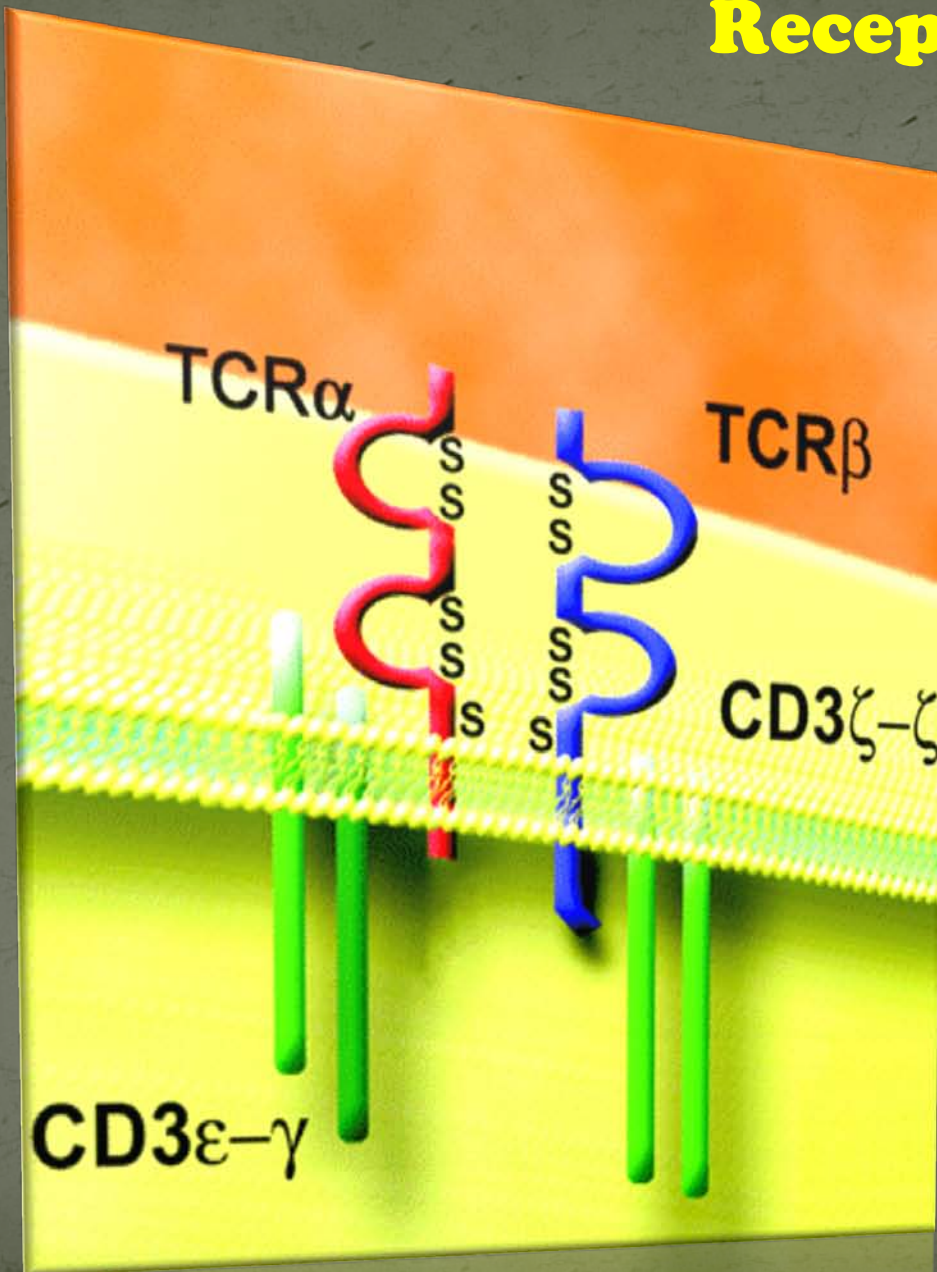


Epítopes T

- ✓ Los epítopes T usualmente corresponden a secuencias aminoacídicas internas
- ✓ Se hacen accesibles después del procesamiento antigénico y su presentación en MHC
- ✓ El complejo epítope T – MHC se expresa en la membrana de células presentadoras de antígeno e implica la formación de un complejo ternario



Receptor del linfocito T (TCR)



Comparación de reconocimiento de antígeno por células T y B

Característica	Células B	Células T
Interacción con el antígeno	Incluye complejo binario de membrana Ig y Ag	Incluye complejo ternario de receptor de células T, Ag y moléculas de MHC
Unión de antígeno soluble	Sí	No
Participación de moléculas de MHC	No se requiere	Se requiere para mostrar el antígeno procesado
Naturaleza química de los antígenos	Proteína, polisacárido lípido	Sobre todo proteínas, pero también algunos lípidos y glucolípidos presentados en moléculas parecidas al MHC
Propiedades del epítipo	Accesible, hidrófilo, péptidos móviles que contienen aminoácidos secuenciales o no secuenciales	Péptidos lineales internos producidos por el procesamiento de antígeno y unidos a moléculas de MHC.

Ciclo de vida de los linfocitos B

Linfocito B precursor

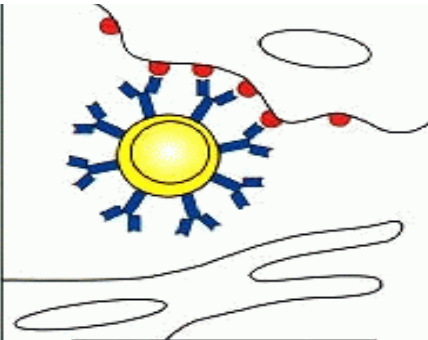


Célula estromal de médula ósea



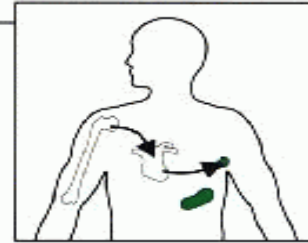
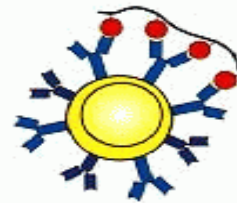
Generación de linfocitos B en médula ósea

Linfocito B inmaduro que reconoce a Ag propio



Inducción de tolerancia hacia Ags propios

Linfocito B maduro reconoce a Ag extraño



Activación de linfocitos B en tejidos linfáticos secundarios

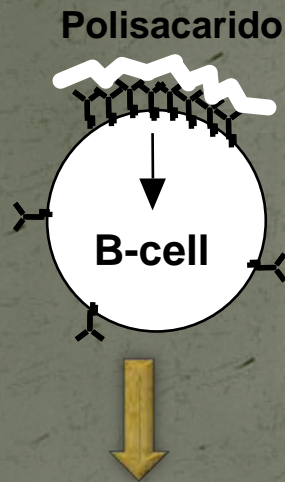
Plasmocito



Secreción de Acs en bazo, ganglios, MALT y médula ósea

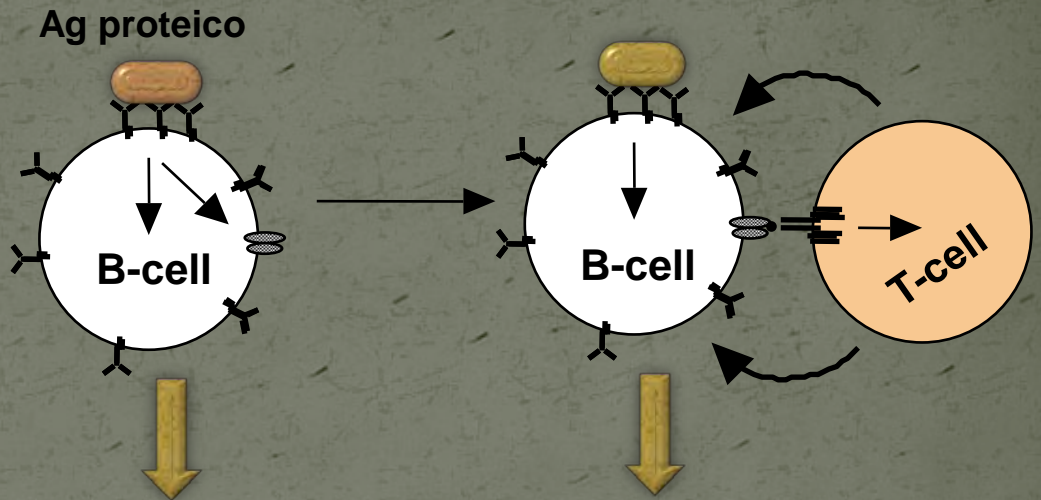
Tipos de antígenos de células B

T-independiente (TI)



Activación y acción mitogénica directa

T-dependiente (TD)



Activación

Depende de la acción de la célula T para proliferar y diferenciarse

Estructura de los Anticuerpos

La estructura básica de una Inmunoglobulina (monómero) está compuesta por 4 cadenas polipeptídicas:

- ✓ 2 cadena pesadas (H) idénticas
- ✓ 2 cadena livianas (L) idénticas

Tanto la cadena H como la L contienen regiones constantes y variables

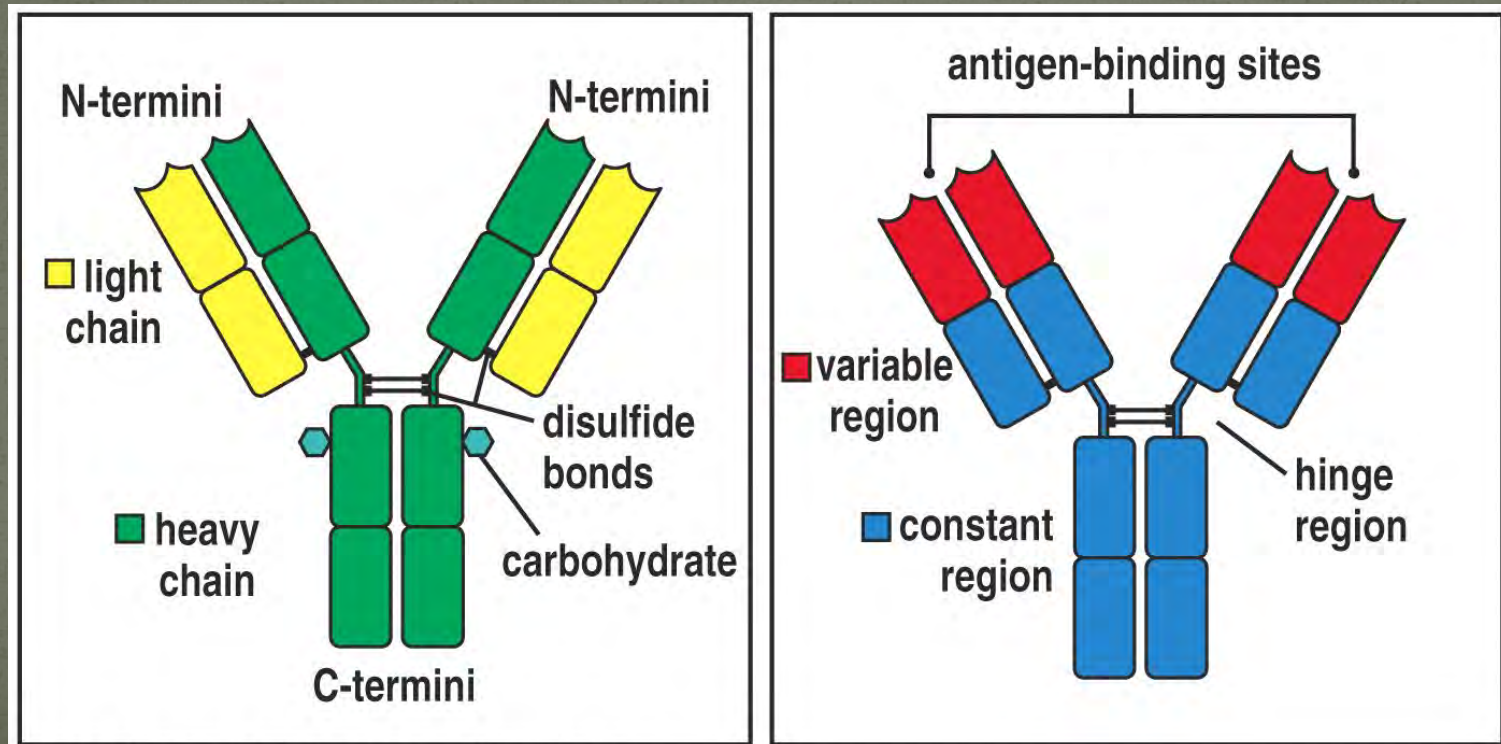
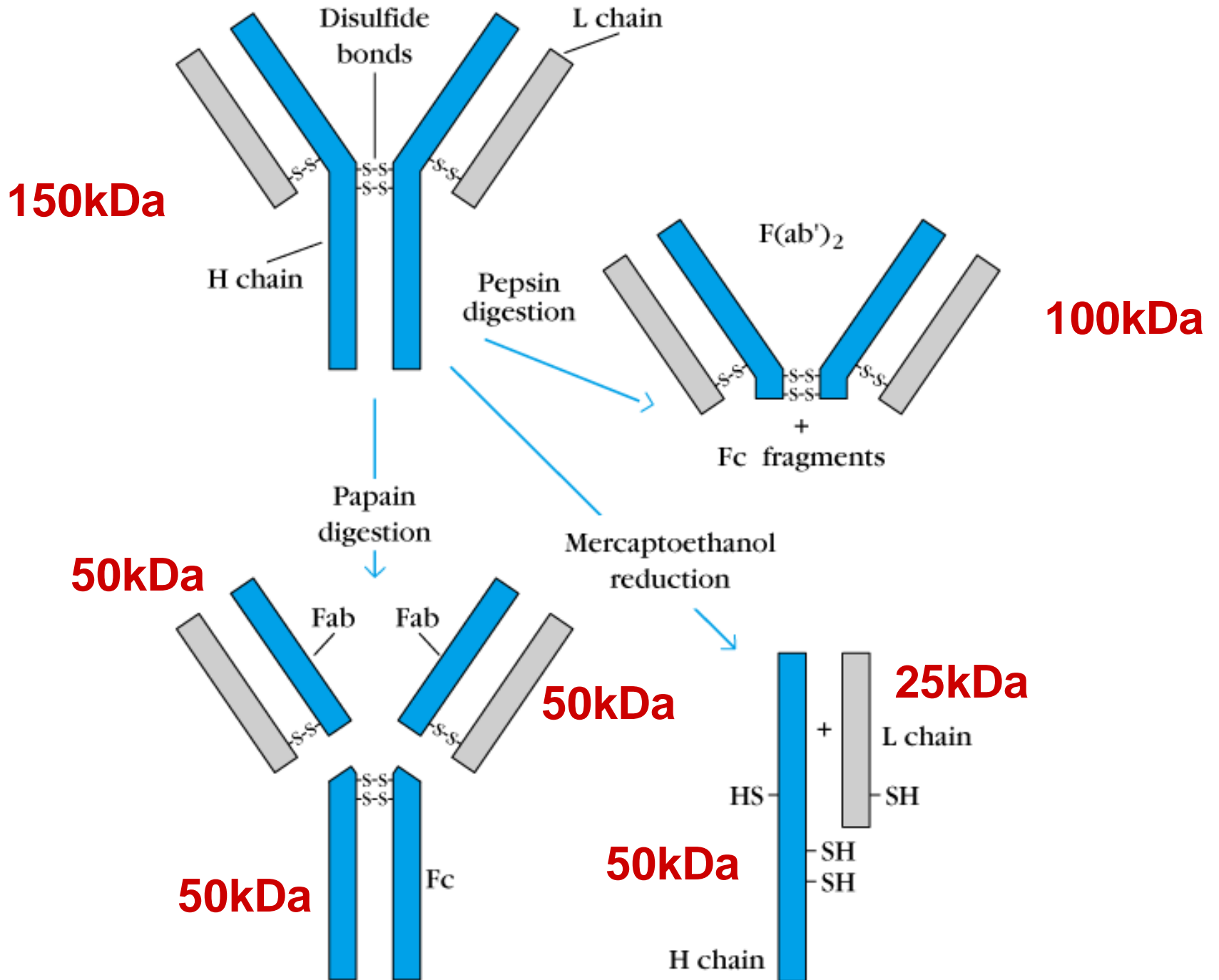


Figure 2-2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)



La estructura cristalográfica de una inmoglobulina muestra la existencia de dominios globulares

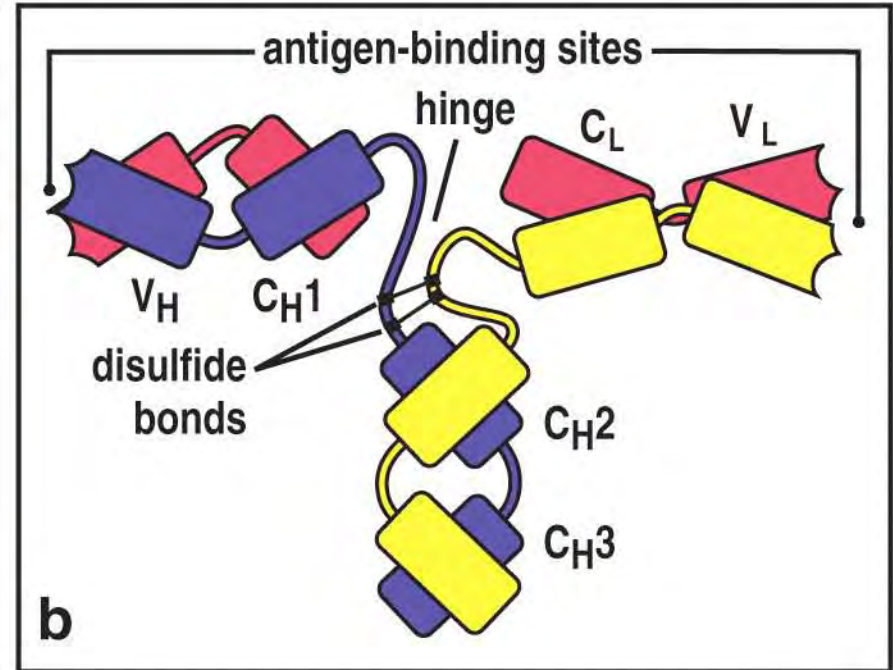
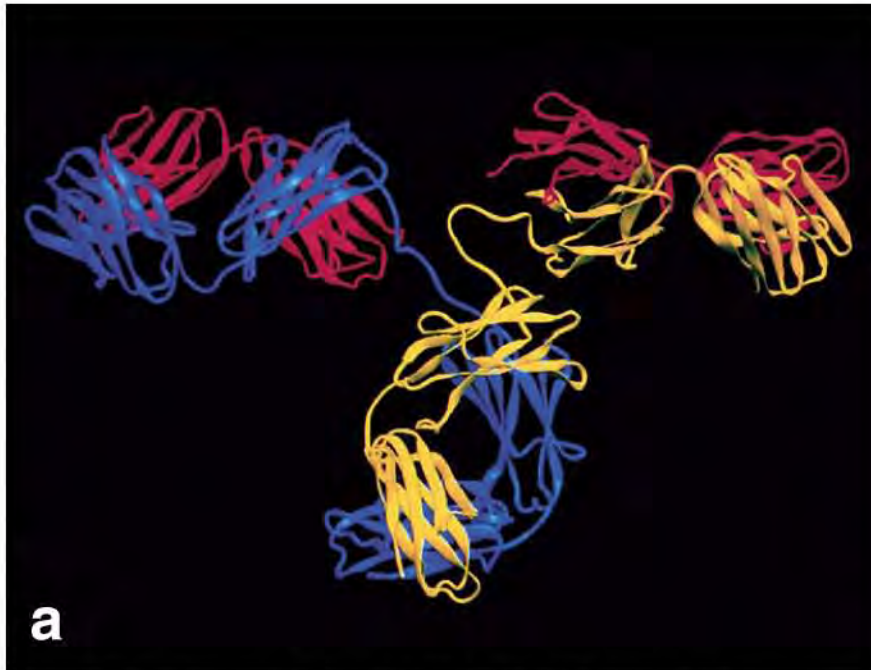
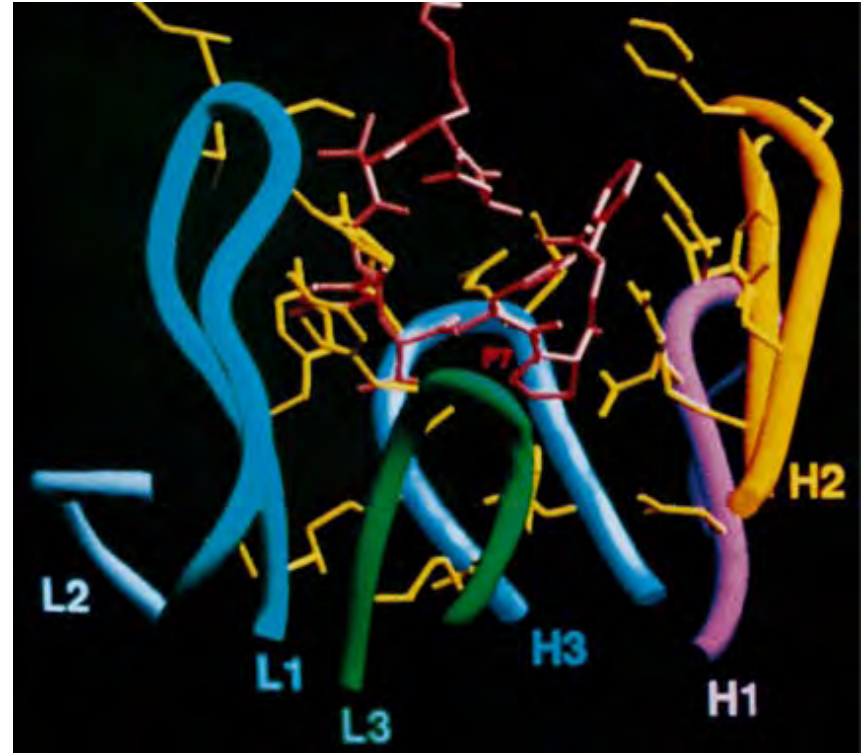
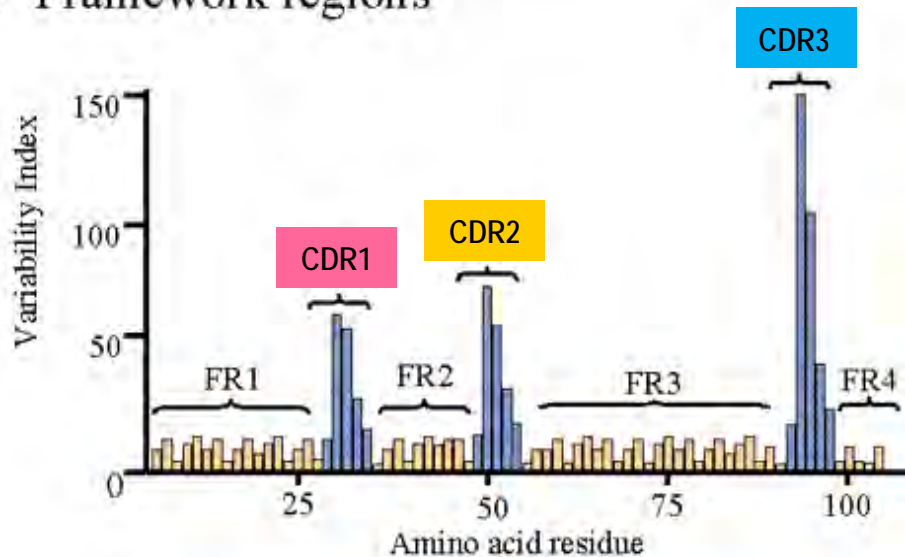


Figure 2-5 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Estructura de la región variable de los Ac

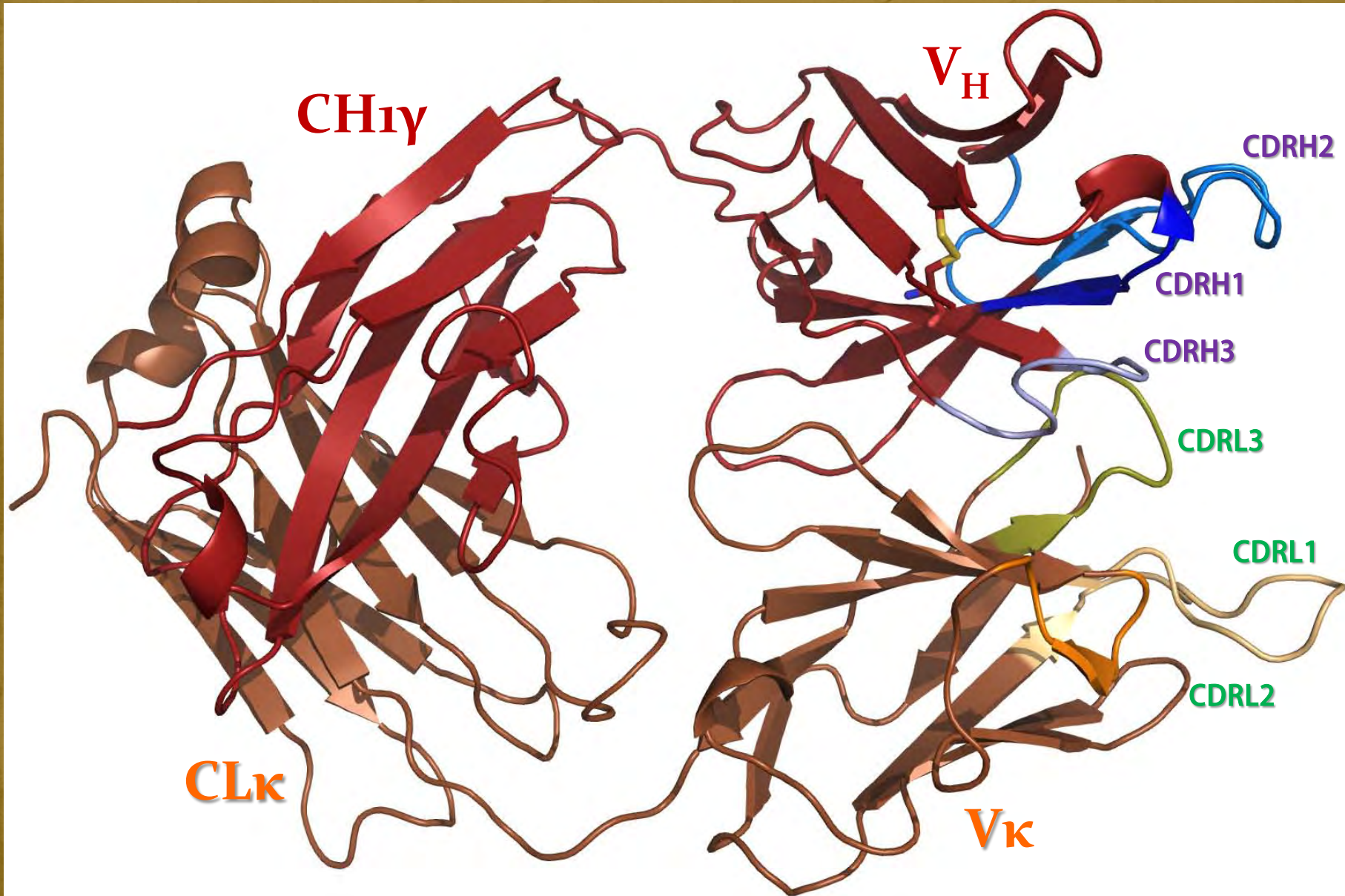
Hypervariable (HVR) or complementarity determining regions (CDR)

Framework regions

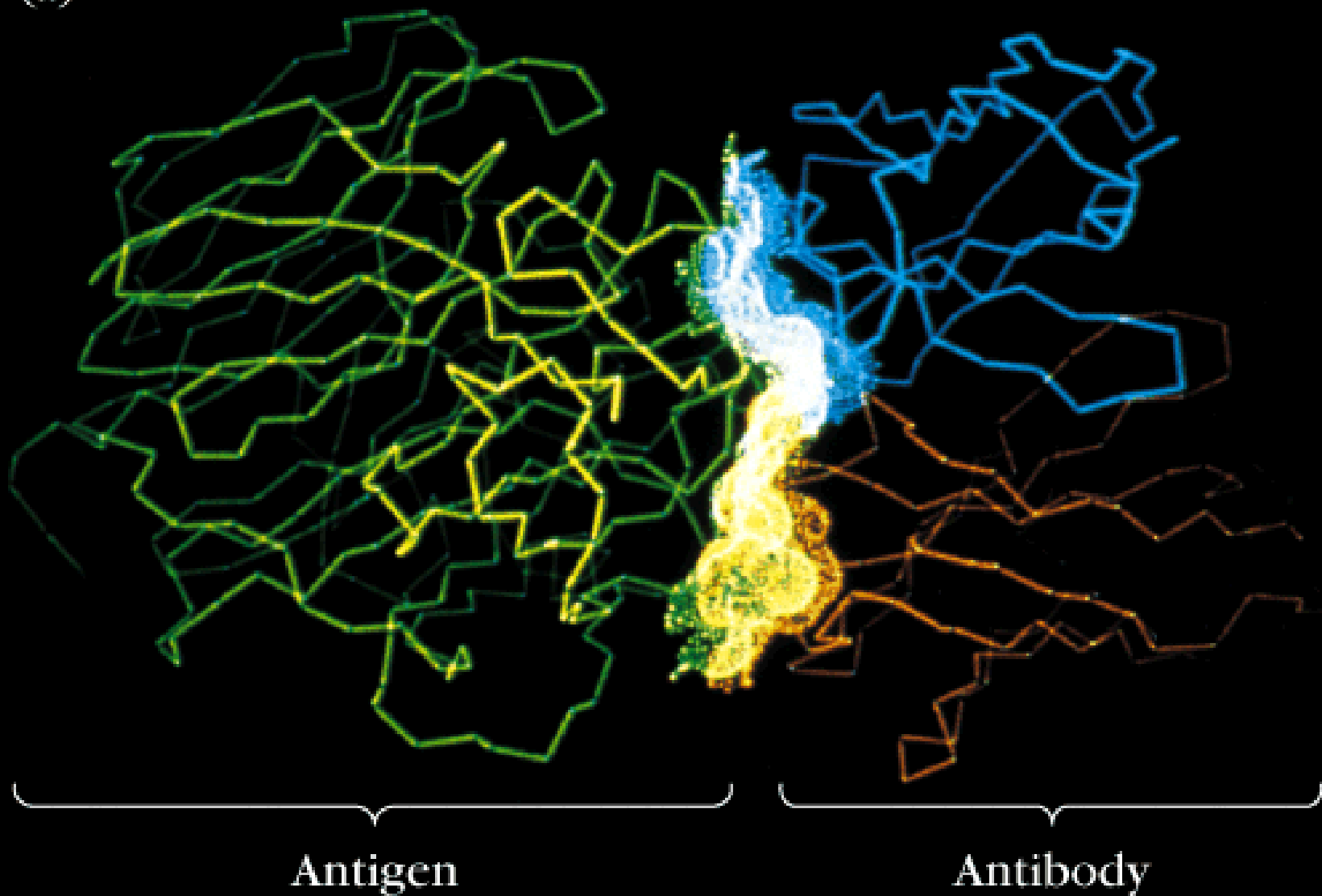


El conjunto formado por las regiones hipervariables de la región VH y VL forman en sitio de unión al antígeno llamado paratope

Estructura Fab IgG1



(a)



(b)



Interacción antígeno-anticuerpo

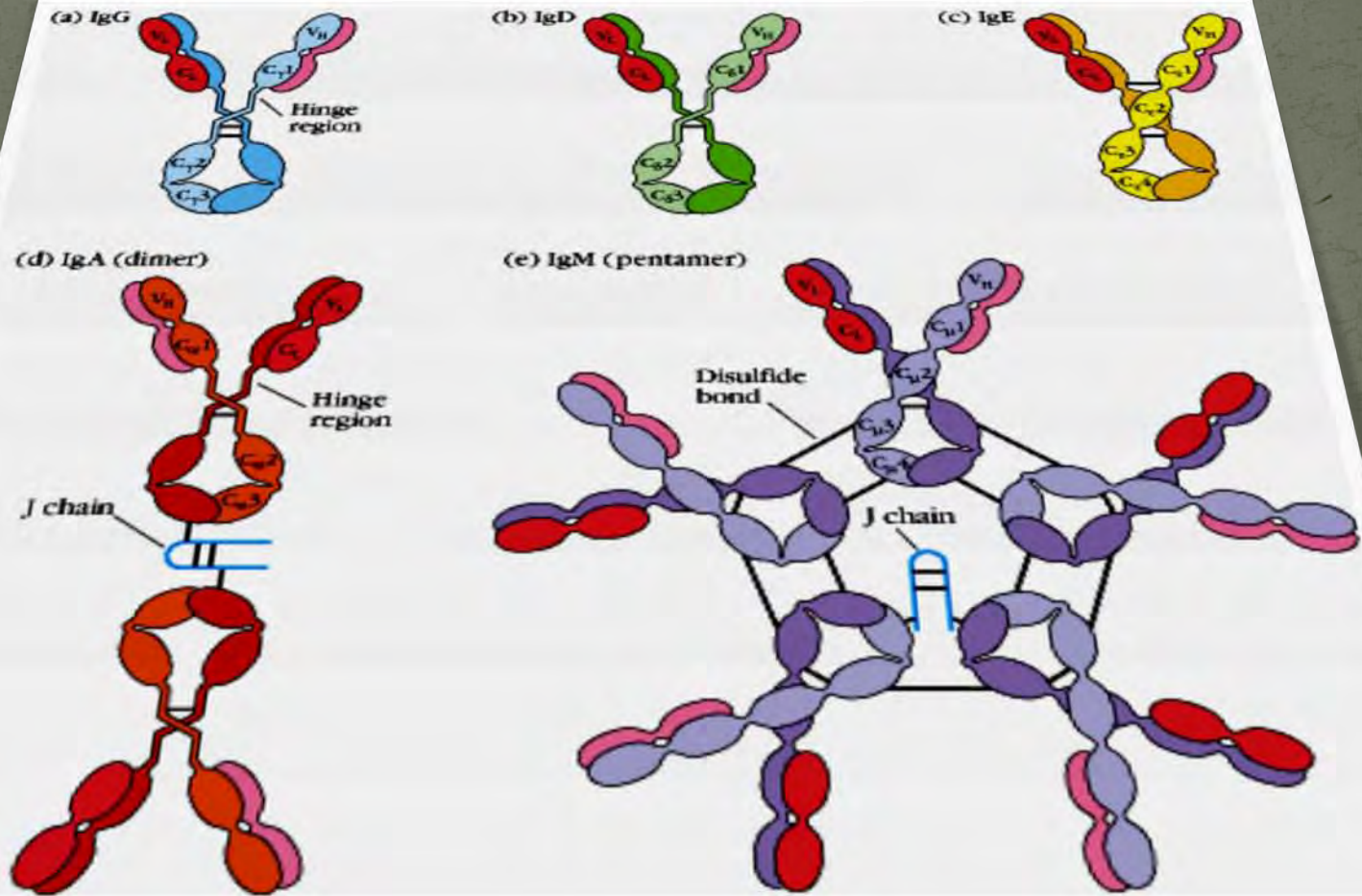
Los complejos **Antígeno - Anticuerpo** se mantienen unidos por **fuerzas no-covalentes**, por lo tanto la unión Ag - Ac es un **proceso reversible**.

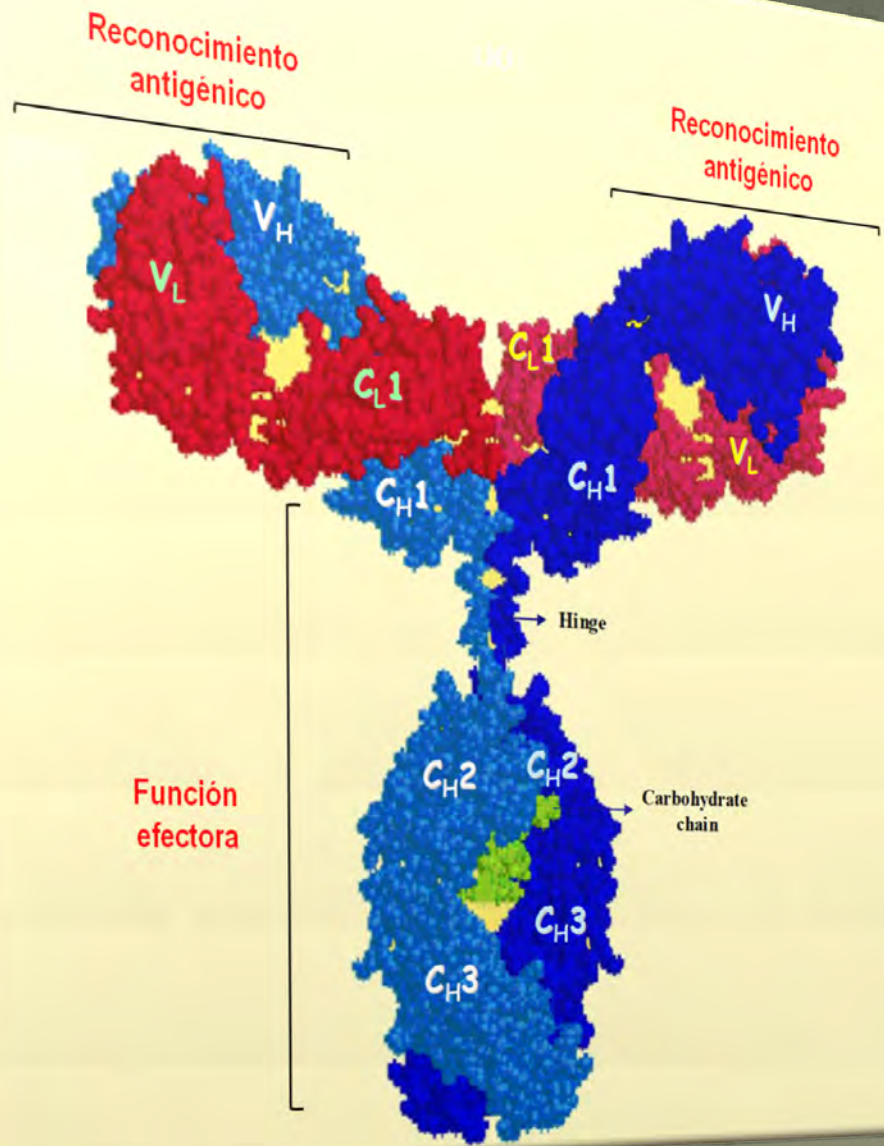
- ✓ **Afinidad:** se define como la fuerza de unión entre un único paratope y un único epítope.
- ✓ **Avidez:** se define como la fuerza de unión entre un anticuerpo completo y un antígeno completo (si existen múltiples sitios de unión tanto en el Ac como en el Ag la avidéz será mayor que la afinidad)

Existen 5 clases de Inmunoglobulinas Humanas

Class	Heavy chain	Subclasses	Light chain	Molecular formula
IgG	γ	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	κ or λ	$\gamma_2\kappa_2$ $\gamma_2\lambda_2$
IgM	μ	None	κ or λ	$(\mu_2\kappa_2)_n$ $(\mu_2\lambda_2)_n$ $n = 1$ or 5
IgA	α	$\alpha 1, \alpha 2$	κ or λ	$(\alpha_2\kappa_2)_n$ $(\alpha_2\lambda_2)_n$ $n = 1, 2, 3,$ or 4
IgE	ϵ	None	κ or λ	$\epsilon_2\kappa_2$ $\epsilon_2\lambda_2$
IgD	δ	None	κ or λ	$\delta_2\kappa_2$ $\delta_2\lambda_2$

Estructura general de las inmunoglobulinas





Partes y funciones generales de un Anticuerpo

Reconocimiento antigenico } H₂S

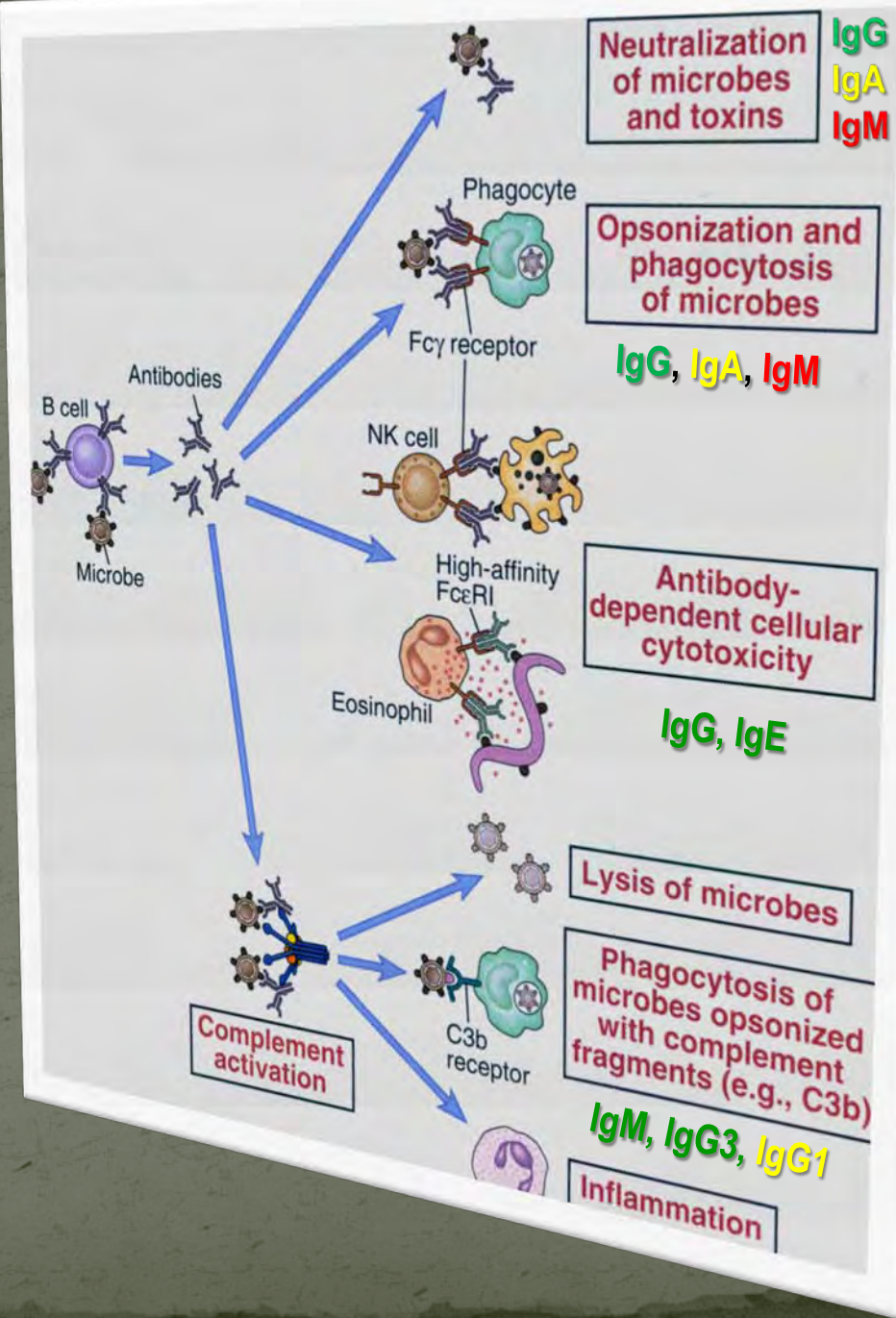
Función efectora } C₁

Funciones de las distintas clases de anticuerpos

→ Alto

→ Medio

→ Bajo



Actividad Funcional	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralización	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonización	+	-	+++	*	++	+	+	-
Sensibilización de NK	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensib. de mastocitos	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activ. del complemento	+++	-	++	+	+++	-	+	-

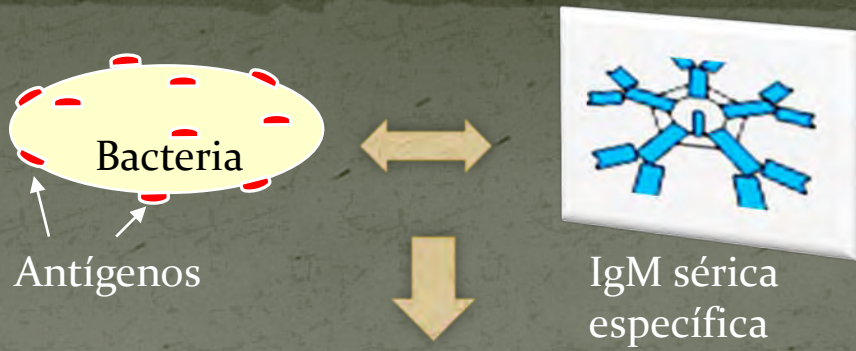
Distribución	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transp. a través de epitelios	+	-	-	-	-	-	+++ (dimer)	-
Transp. a través de placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Difusión sitios extravasculares	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomer)	+
Concentración sérica (mg/ml)	1.5	0.04	9	3	1	0.5	2.1	3×10^{-5}

Figure 9-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

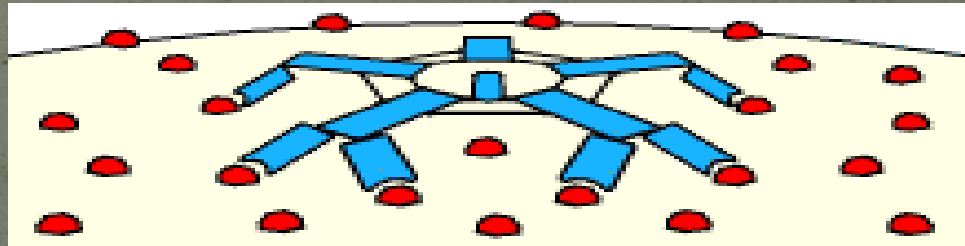
Funciones de las Inmunoglobulinas

IgM

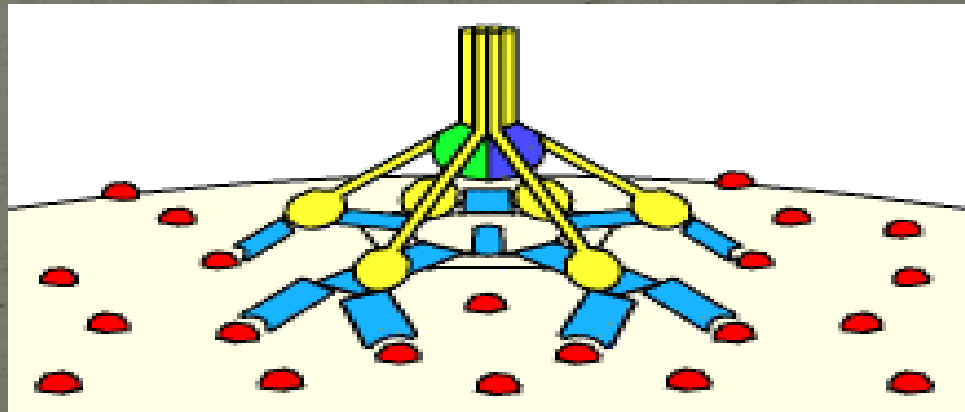
- ✓ Principal anticuerpo de respuesta inmune inmediata y primaria.
- ✓ Se presenta como pentámero asociado a la cadena “J”
- ✓ Principal función:
Activación del complemento por vía clásica
- ✓ Receptor antigénico en una célula B virgen



**IgM y
activación
del
complemento**



C1q se une a la IgM activándose la cascada del complemento



Opsonización
fagocitosis



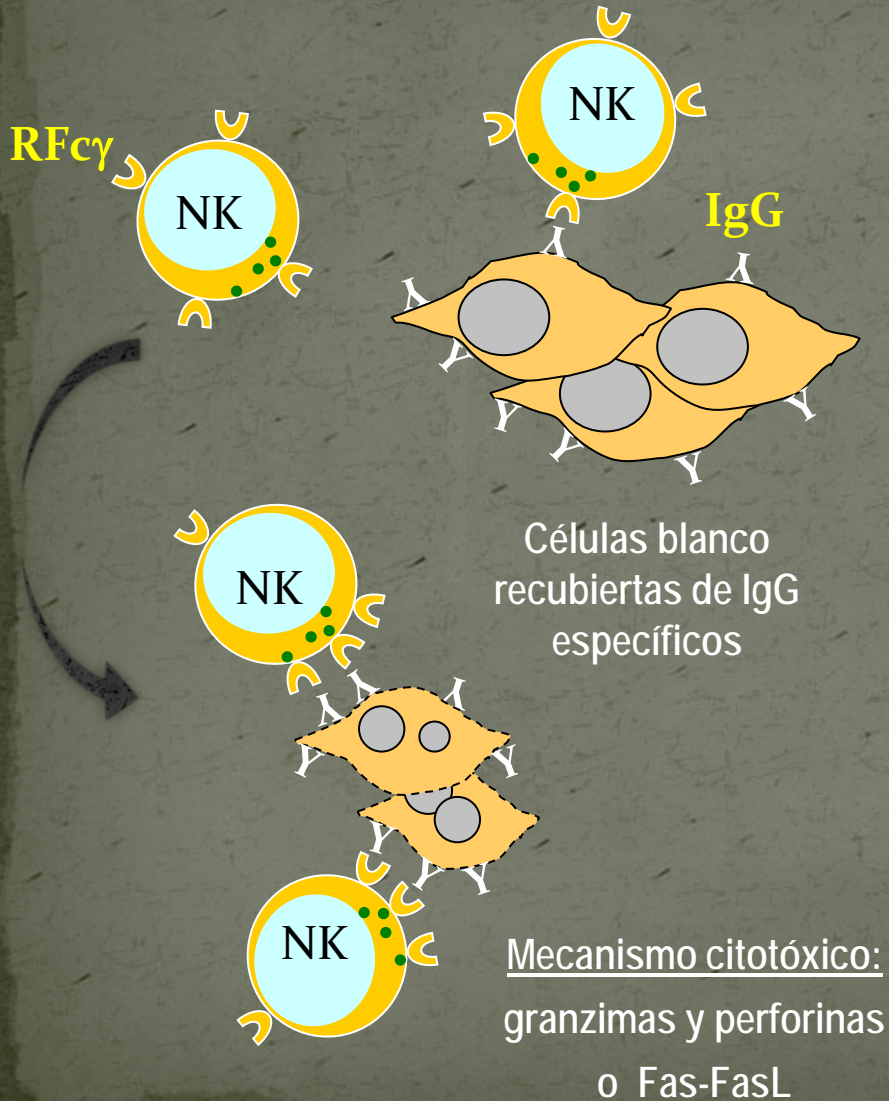
Lisis bacteriana

Funciones de las Inmunoglobulinas

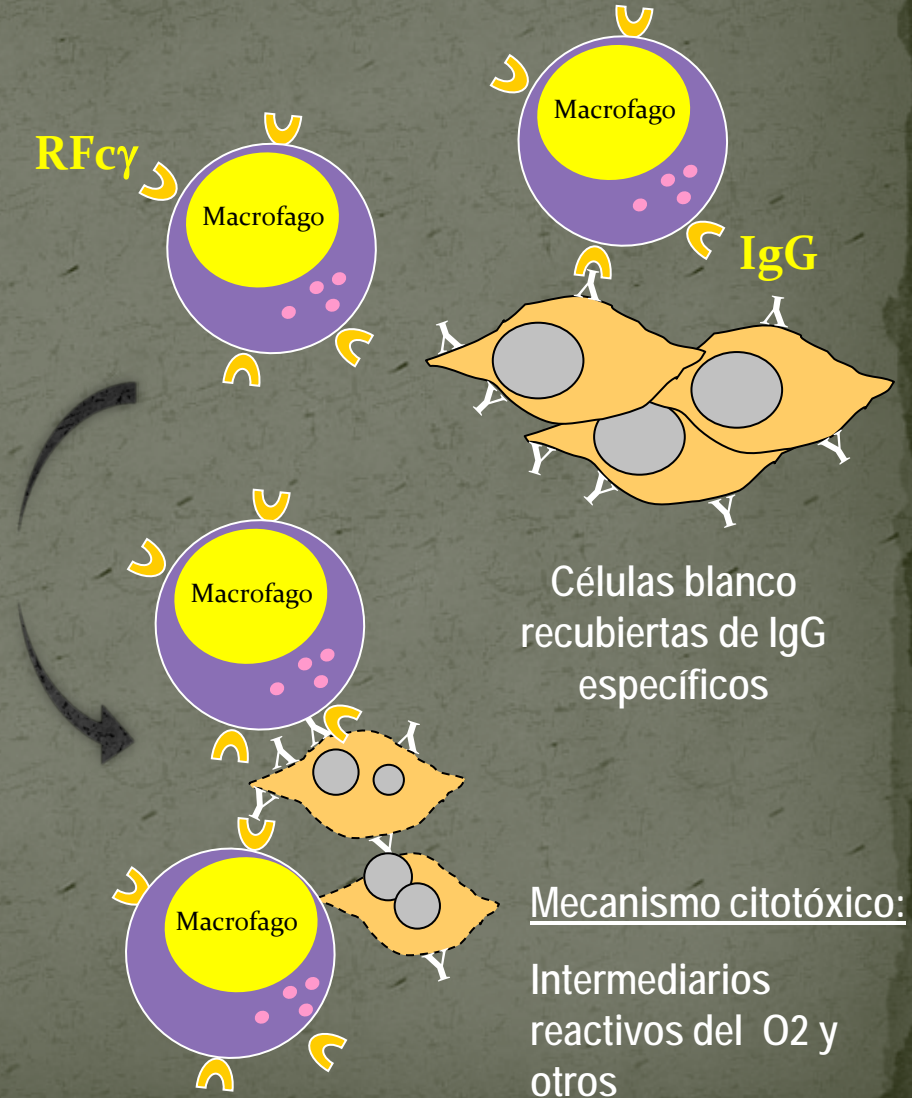
IgG

- ✓ Principal anticuerpo de respuesta secundaria (memoria).
- ✓ Actividad anti-virus, bacterias, parásitos y hongos
- ✓ Cruzan placenta (inmunidad pasiva transplacentaria, 3-6 meses post-parto)
- ✓ Principal función:
Dependiente de la subclase (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄)
Oponización y fagocitosis, citotoxicidad celular dependiente de Ac (ADCC) y activación del complemento.

IgG y citotoxicidad celular dependiente de Acs (CCDA) mediada por células NK



IgG y CCDA mediada por células de estirpe mieloide (granulocitos, monocitos, macrófagos)



Funciones de las Inmunoglobulinas

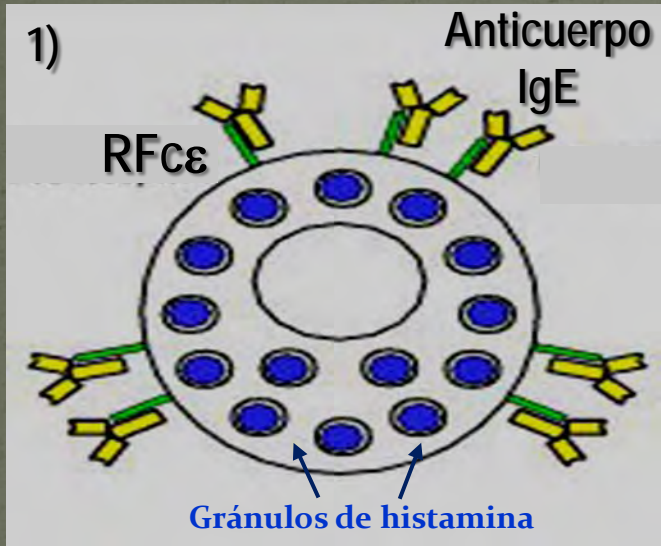
IgE

- ✓ Se une a receptores de alta afinidad en basófilos y mastocitos.
- ✓ Principal función:
Participa en respuestas anti-helminos e hipersensibilidad inmediata (anafilaxia)

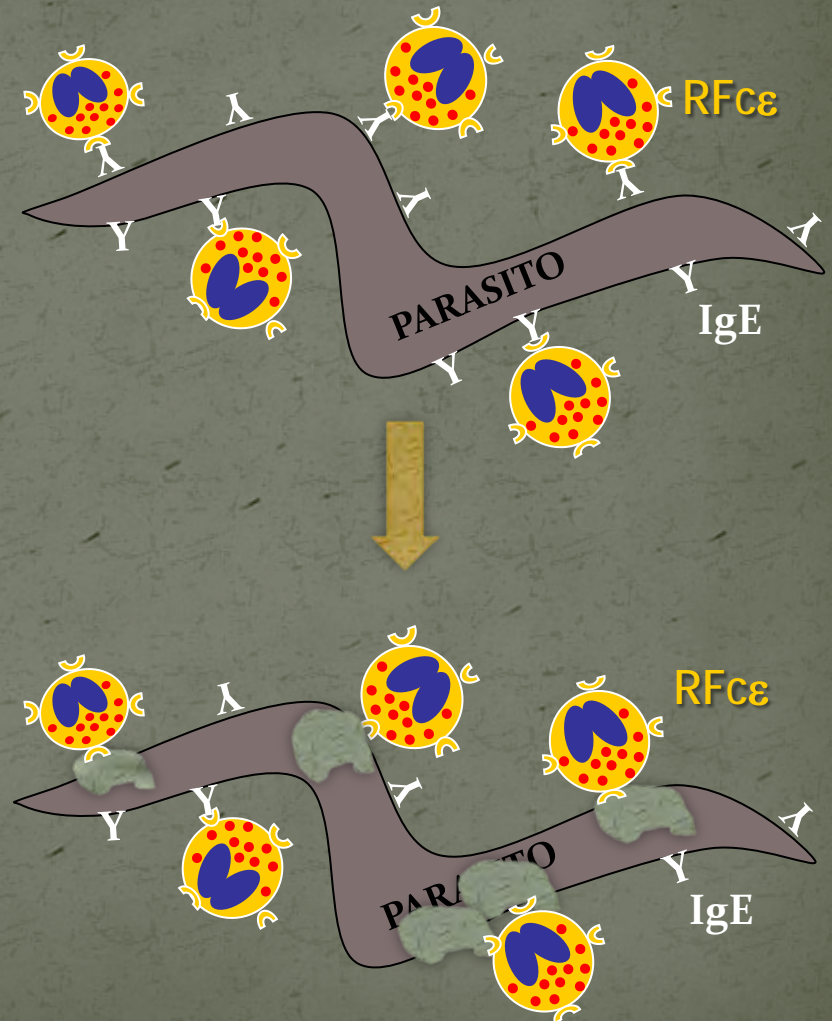
IgD

- ✓ Se encuentra circulante y en la superficie de las células B maduras.
- ✓ Receptor antigénico en una célula B virgen

IgE y degranulación de mastocitos



IgE y CCDA mediada por eosinófilos/monocitos

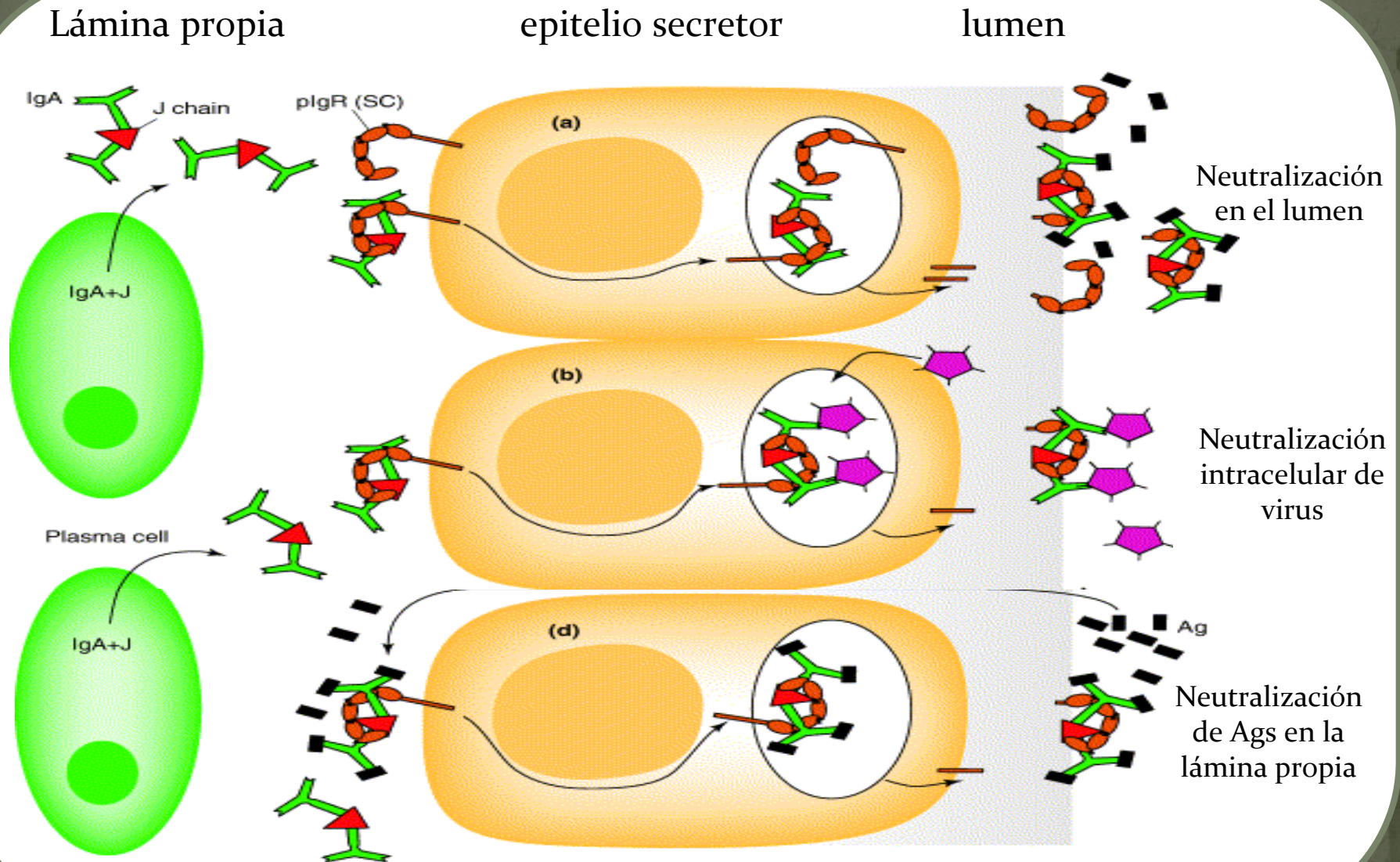


Funciones de las Inmunoglobulinas

IgA

- ✓ Predominante en secreciones seromucosas (saliva, secreciones traqueo-bronquiales, vaginales, etc.)
- ✓ Se presenta como dímero (impide proteólisis por enzimas digestivas)
- ✓ Principal función:
Defensa inmune en mucosas

Funciones efectoras de la IgA



Funciones de las distintas clases de anticuerpos

→ Alto

→ Medio

→ Bajo

