

# TEMA 4: ANTICUERPOS

## 1. Las inmunoglobulinas

La mayor parte de las inmunoglobulinas están incluidas en la fracción gamma de las globulinas, por lo que también se les conoce como  $\gamma$ -globulinas.

Las inmunoglobulinas (Ig) son moléculas que poseen una capacidad para reconocer, de una forma específica, a otras moléculas extrañas al organismo.

Las inmunoglobulinas intervienen, en el sistema inmunitario, a dos niveles:

- Como parte del BCR que está presente en la membrana de los LB, y que sirve para reconocer al antígeno.
- Como moléculas circulantes, es decir, como anticuerpos (Ac).

Las inmunoglobulinas séricas, es decir, los anticuerpos son glucoproteínas secretadas por las células plasmáticas, como respuesta al contacto con un antígeno, y que reaccionan específicamente contra él. Los anticuerpos pueden encontrarse en el suero, en el líquido intersticial de los tejidos y recubriendo a algunos epitelios internos.

### 1.2. Estructura de las inmunoglobulinas

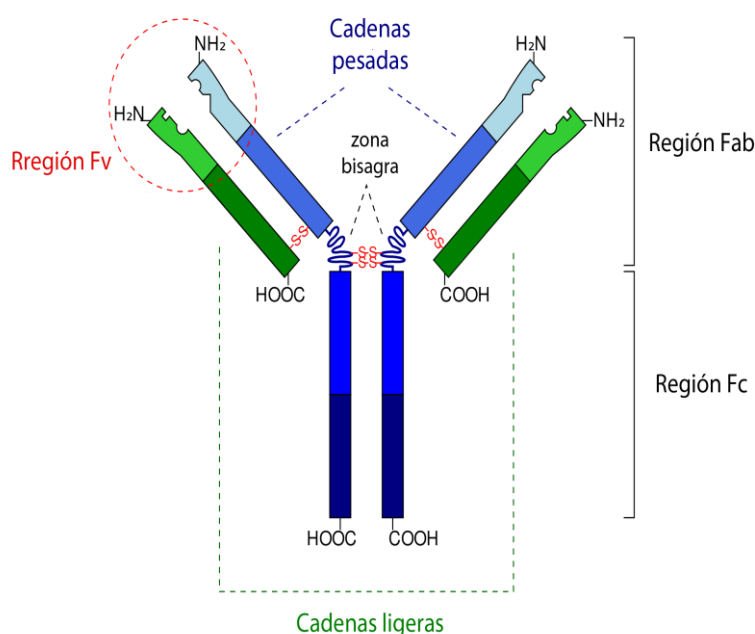
La estructura básica de las inmunoglobulinas es un monómero glicoproteico, en el que la parte proteica está compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas. Dos de ellas son ligeras y se llaman «L» (de inglés light) y las otras dos son pesadas y se denominan «H» (del inglés heavy). Cada cadena L está unida a una H por un puente disulfuro y, a su vez, las dos cadenas H están unidas entre sí por dos puentes disulfuro.

Las cuatro cadenas se organizan entre sí constituyendo una estructura en forma de «i griega» llamándose región bisagra a la zona en la que confluyen los tres brazos de la «Y».

Cada cadena está compuesta por varias regiones de tamaño uniforme (con unos 110 aminoácidos), conocidas como dominios.

En el dominio aminoterminal la secuencia de aminoácidos es muy cambiante de unas inmunoglobulinas a otras, por lo que se llama dominio variable. El resto de la cadena está formada por dominios muy parecidos en la mayoría de las inmunoglobulinas. Cada cadena ligera consta de un dominio variable (VL) y uno constante (CL).

Las cadenas pesadas se componen de un dominio variable (VH) y de 3 o 4 constantes (CH).



La variabilidad de la secuencia de aminoácidos dentro de los dominios variables no está

## TEMA 4: ANTICUERPOS

repartida uniformemente, sino que hay algunos segmentos polipeptídicos cortos cuya secuencia de aminoácidos es aún más variable. A estos segmentos se les llama regiones hipervariables o regiones determinantes de la complementariedad (CDR, complementary-determining-region) y a los segmentos intermedios se les denomina regiones de entramado o de armazón (FR). La porción de las regiones hipervariables que entra en contacto con el antígeno recibe el nombre de paratopo.

Mediante una enzima proteolítica llamada papaína, la molécula de inmunoglobulina se rompe en tres fragmentos:

- Dos de ellos son idénticos y constan, cada uno, de una cadena ligera y la porción aminoterminal (N—terminal) de una cadena pesada. Estos reciben el nombre de fragmentos Fab (fragment antigen binding o fragmento capaz de combinarse con el antígeno).

Mientras que los fragmentos Fab interactúan con el antígeno, los fragmentos Fc realizan otras funciones como la activación del sistema del complemento, la opsonización de los fagocitos, el recubrimiento de patógenos previo a una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, etcétera.

La región bisagra es una zona rica en prolina que la dota de flexibilidad. Esta flexibilidad permite una rotación independiente de cada fragmento Fab con respecto al otro.

Debido a esto, los fragmentos Fab se pueden mover y girar para alinear mejor sus regiones CDR con respecto a las zonas de los antígenos a las que se van a unir. La flexibilidad de la región bisagra también permite que el fragmento Fc se pueda mover para mejorar sus diversas funciones efectoras.

### 1.3. Variaciones de inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas pueden presentar variaciones, tanto en sus dominios constantes como en los variables, que dan lugar a distintos tipos de ellas y que desarrollamos a continuación.

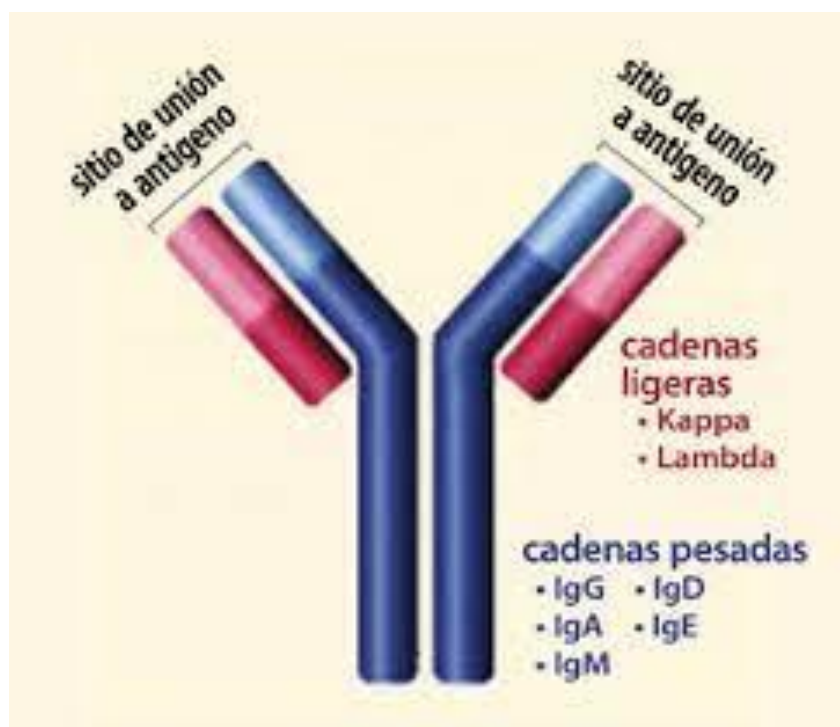
- Isotipos

Los isotipos son variaciones en los dominios constantes de las cadenas pesadas y ligeras, que están presentes en todos los individuos sanos de la especie.

Así pues, hay cinco variaciones isotípicas en las cadenas pesadas: gamma ( $\gamma$ ), mu ( $\mu$ ), alfa ( $\alpha$ ), delta ( $\delta$ ) y épsilon ( $\epsilon$ ), que dan lugar, respectivamente, a cinco clases de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Algunas de estas clases se dividen, a su vez, en subclases. En concreto, se conocen cuatro subclases de IgG: IgG1, IgG2, IgG3, e IgG4, y dos de IgA: IgA1 e IgA2.

Solo hay dos isotipos de las cadenas ligeras, denominados kappa ( $\kappa$ ) y lambda ( $\lambda$ ), que pueden estar asociados a cualquiera de los isotipos de las cadenas pesadas, pero teniendo en cuenta que en cada molécula de inmunoglobulina solo hay un isotipo de cadena ligera. Se conocen cuatro subtipos de cadenas  $\lambda$ .

## TEMA 4: ANTICUERPOS



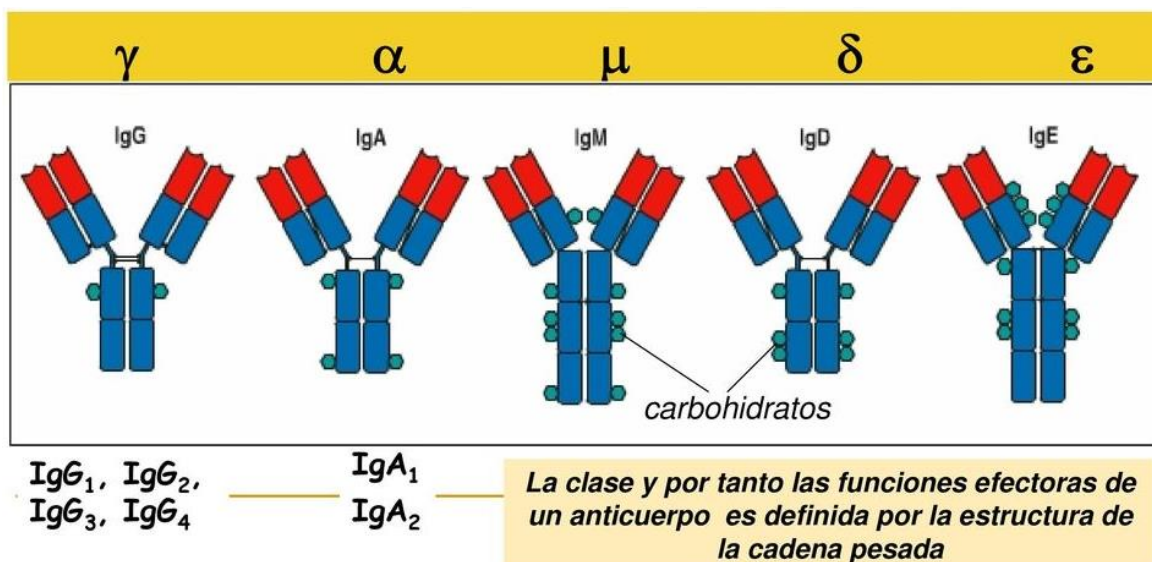
- Alotipos  
Los alotipos son variaciones en los dominios constantes de las cadenas pesadas y ligeras, pero que están presentes en algunos individuos de la especie y en otros no.

Diferentes polimorfismos presentes en individuos de la misma especie. **Cambios en la misma especie.**

**Ejemplo:** La IgA1 en una persona **no es igual** a la IgA1 de otra persona

Dependen de diferencias de 1 a 4 aminoácidos en las regiones constantes de cadenas pesadas (**CH**) y cadenas ligeras (**CL**)

## TEMA 4: ANTICUERPOS



- **Idiotipos**

Los idiotipos son variaciones en los dominios variables de las inmunoglobulinas, que son características de cada una de ellas.

Cada una de las variaciones características en los dominios variables de una inmunoglobulina se denomina idiotopo. El conjunto de los idiotopos es lo que define a cada idiotipo.

Los idiotipos tienen capacidad antigénica y son capaces de desencadenar la producción de anticuerpos contra ellos. Los idiotipos y los anticuerpos que generan constituyen la denominada red idiotipo-antiidiotipo, que parece ejercer una función de gran importancia en la autorregulación de la respuesta inmunitaria.

Cuando las inmunoglobulinas tienen una estructura exclusiva en sus dominios variables, se dice que tienen un idiotipo privado. Pero, a veces, distintas inmunoglobulinas pueden compartir una misma estructura a nivel de sus dominios variables, hablándose entonces de idiotipos públicos o de reacción cruzada.

### 2. Clases de inmunoglobulinas

Las cinco variaciones isotípicas en las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas dan lugar a cinco clases de ellas. Cada clase de inmunoglobulina presenta unas características específicas y desempeña unas funciones determinadas.

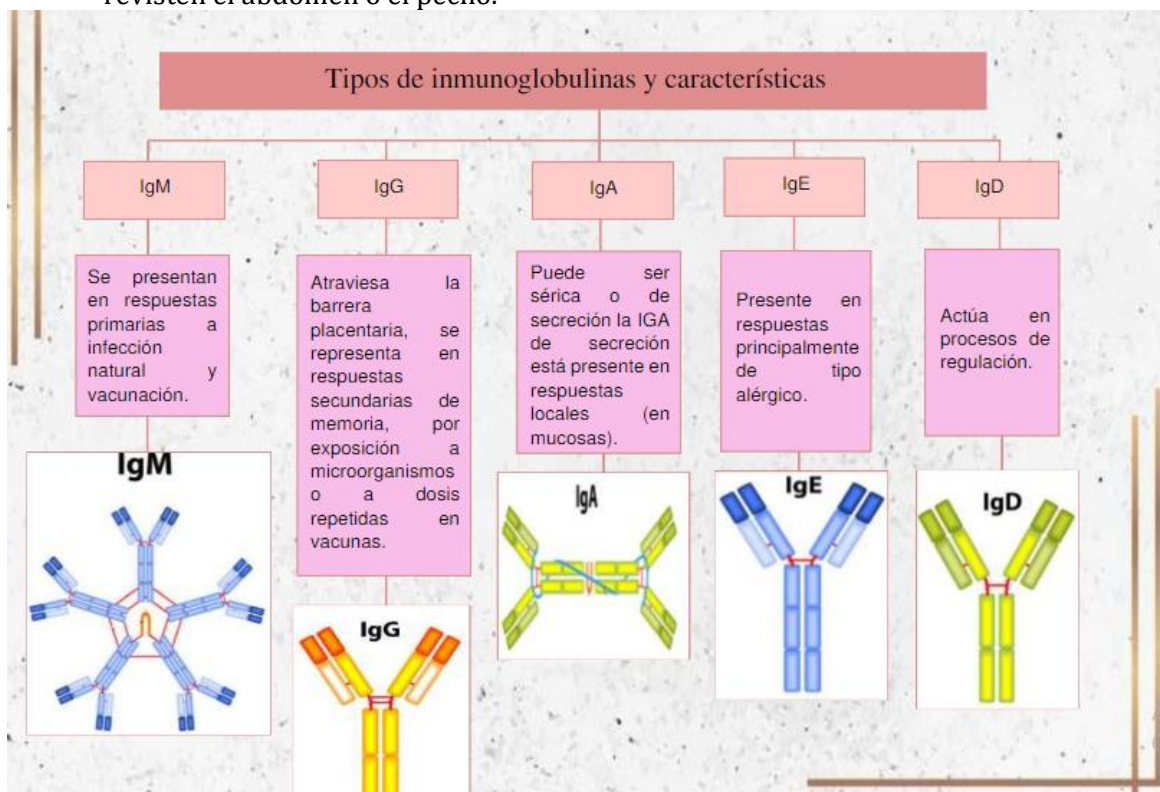
Los cinco tipos principales de anticuerpos son:

- **IgA.** Los anticuerpos IgA se encuentran en áreas del cuerpo como la nariz, las vías respiratorias, el tubo digestivo, los oídos, los ojos y la vagina. Los anticuerpos IgA protegen superficies del cuerpo que están expuestas a sustancias extrañas del exterior. Este tipo de anticuerpos también se encuentra en la saliva, las lágrimas y la sangre. Aproximadamente del 10% al 15% de los anticuerpos presentes en el cuerpo son anticuerpos IgA. Una pequeña cantidad de personas no producen anticuerpos IgA.
- **IgG.** Los anticuerpos IgG se encuentran en todos los líquidos del cuerpo. Son los anticuerpos más pequeños pero más comunes (del 75% al 80%) de todos los anticuerpos del cuerpo. Los anticuerpos IgG son muy importantes para combatir infecciones bacterianas y virales. Los anticuerpos IgG son el único tipo de anticuerpos que pueden atravesar la placenta en una mujer embarazada para ayudar a proteger a su bebé (feto).
- **IgM.** Los anticuerpos IgM son los anticuerpos más grandes. Se encuentran en la sangre y en el líquido linfático, y son el primer tipo de anticuerpos producido en respuesta a una infección. También hacen que otras células del sistema inmunitario destruyan las

## TEMA 4: ANTICUERPOS

sustancias extrañas. Los anticuerpos IgM son aproximadamente del 5% al 10% de todos los anticuerpos del cuerpo.

- IgE. Los anticuerpos IgE se encuentran en los pulmones, en la piel y en las membranas mucosas. Estos hacen que el cuerpo reaccione contra sustancias extrañas, como polen, esporas de hongos y caspa de animales. Están involucrados en reacciones alérgicas a la leche, algunos medicamentos y algunos venenos. A menudo, los niveles de anticuerpos IgE son altos en las personas con alergias.
- IgD. Los anticuerpos IgD se encuentran en pequeñas cantidades en los tejidos que revisten el abdomen o el pecho.



### 3. La reacción antígeno-anticuerpo

Cuando un anticuerpo entra en contacto con un antígeno contra el que está dirigido, ambos se unen formándose el denominado como complejo Ag-Ac, complejo inmune o inmunocomplejo. Esta unión entre el antígeno y el anticuerpo es reversible y su permanencia depende del grado de adaptación entre ambas moléculas y de la fuerza y estabilidad de los enlaces que las unen. Los enlaces que intervienen en la unión Ag-Ac son de tipo no covalente (electrostáticos, de hidrógeno, hidrofóbicos y de van der Waals).

Aunque la fuerza de atracción que generan estos otros tipos de enlaces es menor que la del enlace covalente, su multiplicidad conduce a una considerable energía de unión.

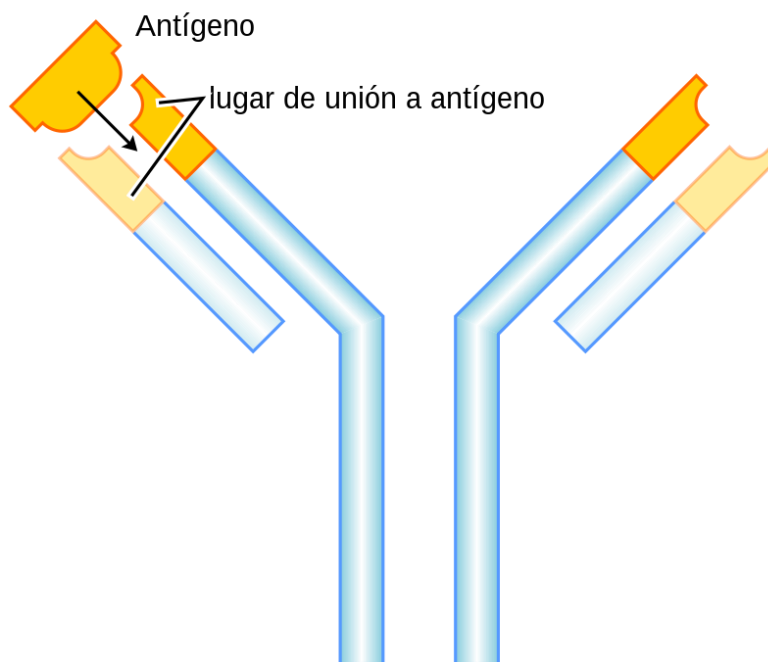


## TEMA 4: ANTICUERPOS



La fuerza de los enlaces que intervienen en la unión entre el antígeno y el anticuerpo se ve notablemente incrementada si se reduce la distancia entre el epítopo y el parátopo. Debido a ello, estos últimos han de tener estructuras complementarias (como una llave y su cerradura) para que, al encajar perfectamente entre sí, se puedan formar varios enlaces no covalentes simultáneamente y su fuerza de unión sea elevada.

### Antígenos



### Anticuerpo

» Afinidad del anticuerpo

## TEMA 4: ANTICUERPOS

La fuerza de unión entre un anticuerpo y un único determinante antigénico se denomina afinidad del anticuerpo. Esta viene dada por la suma de las fuerzas de los enlaces que intervienen en dicha unión.

En definitiva, la afinidad es una expresión de la atracción existente entre las moléculas del antígeno y las del anticuerpo.

» Avidéz del anticuerpo

Pero los anticuerpos son multivalentes, pues tienen, al menos, dos zonas de unión con el antígeno. Y los antígenos también pueden ser multivalentes, ya que pueden poseer varios determinantes antigénicos. La fuerza con la que un anticuerpo multivalente se une a un antígeno multivalente se conoce como avidéz.

La fuerza total de esta unión es significativamente mayor que la suma de las afinidades existentes en cada uno de los sitios de unión; esto se debe a que todos los lazos existentes entre el antígeno y el anticuerpo han de romperse a la vez para que ambos se separen. La avidéz es, pues, una medida de la estabilidad del complejo Ag multivalente-Ac multivalente.

» Especificidad del anticuerpo

Cuando un anticuerpo solo es capaz de reaccionar contra un antígeno, se dice que ese anticuerpo es muy específico para este antígeno.

Pero muchas veces, varios antígenos pueden compartir uno o más determinantes antigénicos idénticos o similares. En este caso, un mismo anticuerpo puede reaccionar con todos estos antígenos y se considera que su especificidad es baja. A este último fenómeno se le llama reactividad cruzada.