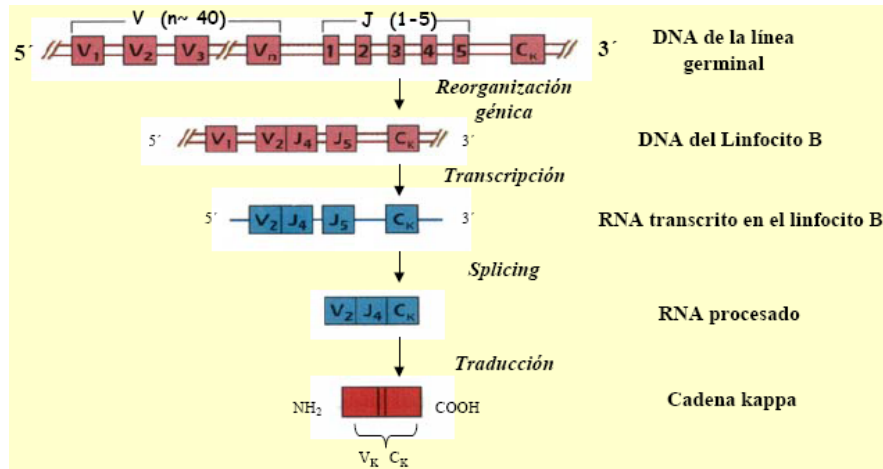


Diversas teorías para explicar el hecho de la especificidad de las inmunoglobulinas por el antígeno

- ⇒ **Hipótesis "instructiva"**: El anticuerpo 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 al extremo de los brazos, y a la variabilidad de la estructura primaria de las cadenas
- ⇒ El locus donde el antígeno interacciona con el anticuerpo está constituido por el plegamiento de la región variable de la cadena ligera y la pesada. Es precisamente la variabilidad, y con ello la topología de ese locus lo que le confiere la especificidad para reconocer a un determinado antígeno
- ⇒ ¿Cómo es posible haya tantas inmunoglobulinas diferentes...?
 - ⇒ ¿... porque hay muchos genes, todos ellos diferentes...?
 - ⇒ 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,
 - ⇒ ¿... 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...
 - ⇒ ¿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...
 - ⇒ Microfotografías de microscopía electrónica de linfocitos evidencian cómo el mRNA sintetizado proviene de la transcripción de regiones 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 λ 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
 - ⇒ 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.

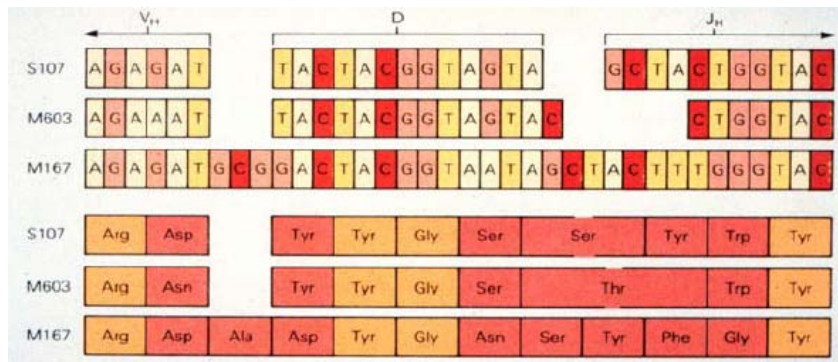
¿Cómo se genera la diversidad estructural de las inmunoglobulinas?

- ⇒ Múltiples genes (V, J, D) en la línea germinal
- ⇒ Recombinación génica (VJ en las ligeras y V, J, D en las pesadas)



⇒ 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 linfocito 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.

⇒ Imprecisiones en las recombinaciones



⇒ 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 observan cómo aparecen mutaciones en ciertas regiones la secuencia de dichas cadenas producidas por los linfocitos tras las sucesivas inmunizaciones.

⇒ Existencia de dos tipos de cadenas (pesada y ligera)

⇒ 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

⇒ Así, la célula madre sólo da a la hija un fragmento de ADN que esta hereda y determina el anticuerpo que puede sintetizar. Sólo si el antígeno, por azar, se une a él, la célula proliferará.