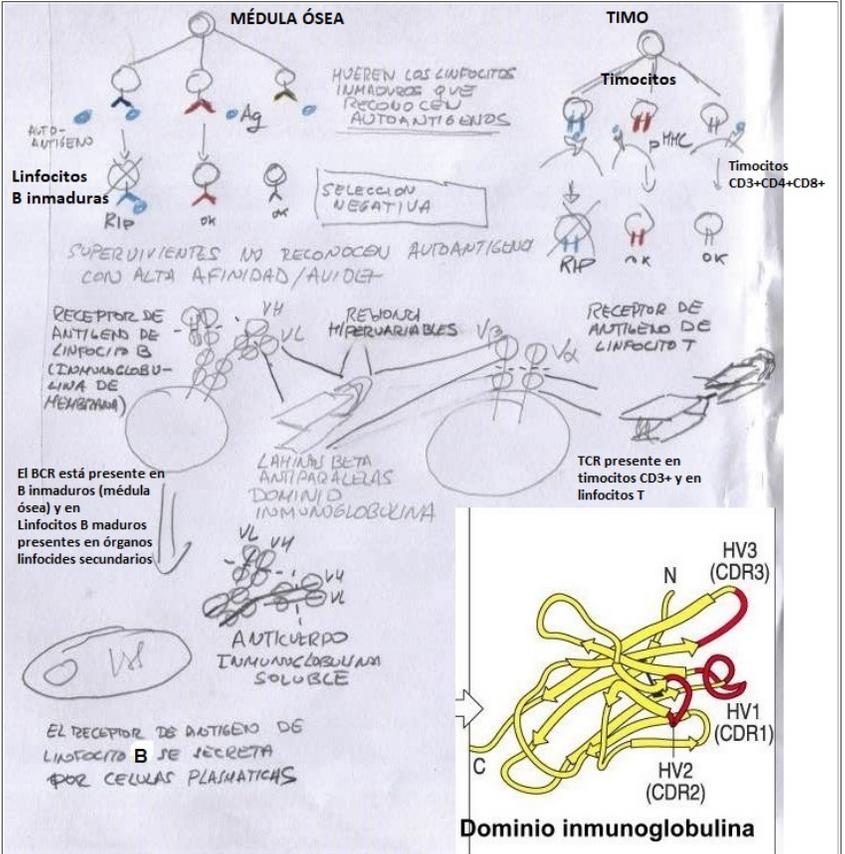
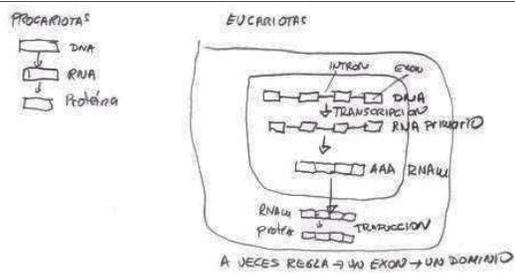


Tema-4. Estructura y generación de diversidad del receptor de antígeno de linfocito T y B. Ontogenia T y B

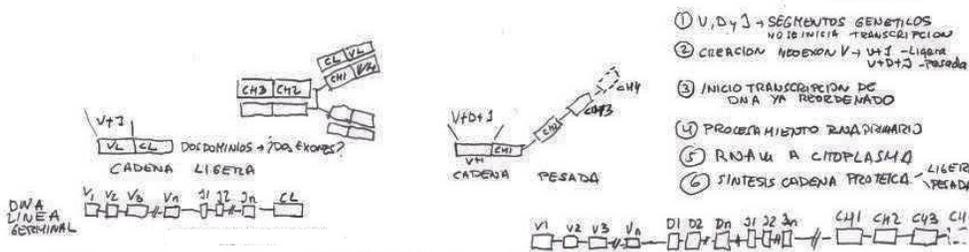
- Las células progenitoras hematopoyéticas que van a dar a linfocitos B están en médula ósea. Por el contrario las células progenitoras que van a generar linfocitos T migran a Timo y se denominan en esa localización Timocitos. En estas localizaciones anatómicas se produce el reordenamiento de los segmentos genéticos V, (D) y J capaces de formar un neo-exon en timocitos y células progenitoras B (células pro-B y pre-B) que codifica el dominio variable de las cadenas polipeptídicas que forman el receptor de antígeno de linfocitos T (heterodímero formado por dos proteínas de membrana) y B. El receptor de linfocito B (también llamado inmunoglobulina de membrana) está formado por cuatro cadenas iguales dos a dos; las de mayor tamaño (cadenas pesadas) son proteínas integrales de membrana mientras que las dos de menor tamaño (cadenas ligeras) están unidas a las cadenas pesadas por puentes disulfuro. Los **linfocitos B inmaduros** que expresan el BCR intreraccionan con alta afinidad con un antígeno presente en médula ósea mueren en médula ósea (**selección negativa**). Lo mismo ocurre con los **timocitos** que reconocen con alta afinidad complejos pMHC presentes en timo. Este proceso se denomina **Tolerancia Central** a elementos propios. Se basa en que que médula ósea y timo (organos linfocides primarios) son localizaciones en donde solo hay **AUTOANTÍGENOS** (antígenos del huésped) contra los que no se debe generar una respuesta inmune. Esta tolerancia central es más eficaz en timocitos que en B inmaduros y por ello es posible detectar **linfocitos B autorreactivos** (han sobrevivido a la selección negativa cuando fueron linfocitos B inmaduros), pero no células plasmáticas que secreten **autoanticuerpos** (anticuerpos que reconocen **autoantígenos**). Ello sin embargo puede ocurrir en las **enfermedades autoinmunes**.
- Todas las cadenas que forman el receptor de linfocito B y T está formado por **dominios inmunoglobulina**, formados por dos láminas beta antiparalelas unidas por lazos en una estructura secundaria definida. El dominio más aminoterminal es el dominio variable, cuya secuencia de aminoácidos es diferente en prácticamente cada linfocito T o B, y la zona de mayor variabilidad (hipervariables) son justamente las posiciones de los lazos, ya que pueden alojarse diferentes residuos sin que se altere la estructura terciaria. Además los aminoácidos presentes en estas regiones hipervariables están próximas en el espacio, por lo que pueden hacer enlaces no covalentes con antígenos en zonas pequeñas en tamaño (epítopos). Las regiones hipervariables de las cadenas que forman el TCR o BCR también están próximas en el espacio.
- El receptor de linfocito B, también llamado inmunoglobulina de membrana, se puede secretar cuando se diferencia a célula plasmática. Cuando está soluble se denomina **anticuerpo**. El receptor de linfocito T NO se puede secretar. Los anticuerpos por tanto están también formados por dos cadenas pesadas y dos ligeras iguales entre sí. La cadena ligera de Inmunoglobulina tiene dos dominios (uno variable y uno constante) y la cadena pesada entre 4 o 5 dependiendo del isotipo, con un único dominio variable.



Los genes de las células eucariotas contienen exones (se traducen a proteínas) e intrones. Es común que un exón codifique un dominio proteico, aunque a veces no es así (moléculas MHC). En el caso del receptor de linfocito T y B el exón que codifica el dominio variable de sus cadenas polipeptídicas NO está formado en línea germinal (organización en óvulos y espermatozoides). Por eso no se expresa en ninguna otra célula del organismo.



- El DNA se transcribe en RNA primario que contiene intrones y exones. Se produce un procesamiento del RNA primario eliminando los intrones (a veces se eliminan también algunos exones dando lugar al procesamiento alternativo de un gen).
- El RNA sin intrones se denomina RNA mensajero, se transporta a citoplasma y se traduce a proteína en ribosomas citosólicos o de retículo endotelial

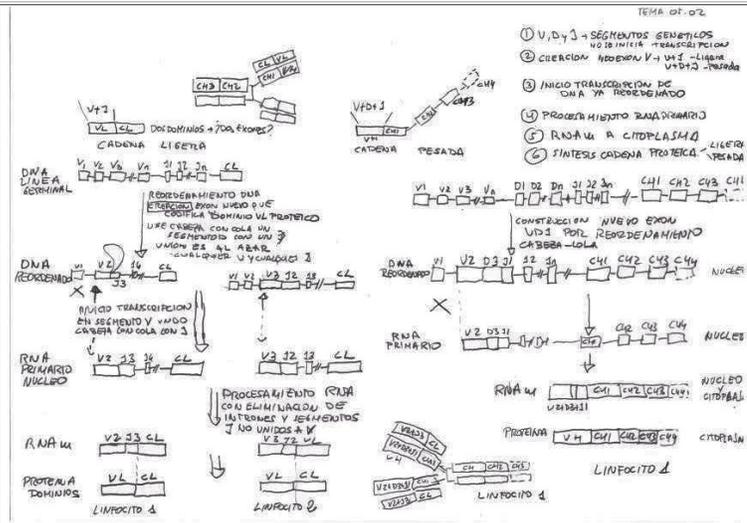


No hay un exón que codifique el dominio variable. Lo que hay en línea germinal es una serie de segmentos genéticos denominados V y J en cadena ligera y V, D y J en cadena pesada que si se reordenan forman ese dominio variable al unir cabeza con cola un segmento V con un J (ligera) o un V con un D y un J (cadena pesada)

En línea germinal hay unos segmentos genéticos V, D y J de tamaño y secuencia diferente que deben reordenarse y unirse cabeza con cola para formar el neo-exon variable. La figura refleja como hay varios segmentos V, varios D y varios J. Cada uno de los segmentos V tiene un tamaño parecido, pero diferente secuencia. Lo mismo ocurre en los segmento D y J. Este reordenamiento tiene lugar en progenitores de linfocitos T y B y se hacen con un orden riguroso como vemos en capítulos posteriores. Los exones que codifican los dominios constantes ya

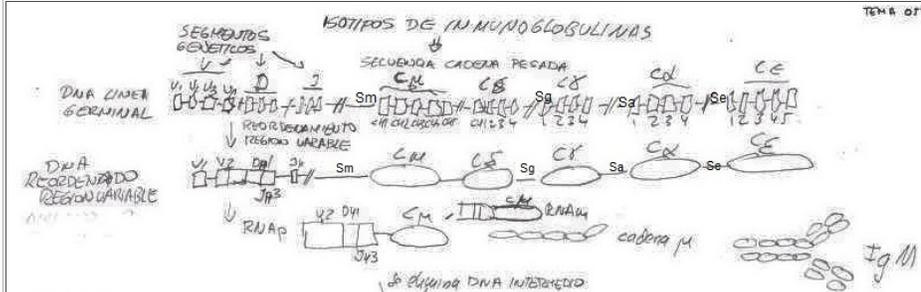
están formados en línea germinal.

- Reordenamiento de los segmentos génicos y creación de un neoexón VDJ en la región génica de la cadena pesada de inmunoglobulinas en progenitores B.**
 - Tal y como se refleja en la figura hay varios segmentos V, varios segmentos D y varios J. Al azar cada timocito elige un segmento V, un D y un J eliminando todo el DNA que esté entre ellos. Este reordenamiento permite la transcripción a RNA primario que también contiene los segmentos J y los dominios constantes de la cadena pesada que están aguas abajo
 - El procesamiento del RNA primario elimina todos los intrones (los segmentos J no reordenados los considera intrones) y se genera un RNAm que se traduce a una proteína de la cadena pesada de inmunoglobulinas
- Reordenamiento de los segmentos génicos y creación de un neoexón VDJ en la región génica de la cadena ligera de inmunoglobulinas en progenitores B.**
 - En este caso cada progenitor de linfocito B (se llama células pre-B) pone cabeza con cola un segmento V con un segmento J, transcribiendo un RNA primario con intrones que tras ser procesado se convierte en un RNAm con el neoexón que da lugar al dominio variable de cadena pesada y el exón del dominio constante de cadena ligera
- Todas las células del organismo tienen dos cromosomas (materno y paterno) que contienen la región que codifica la cadena pesada y el que codifica la cadena ligera (están en distintos cromosomas). Cuando se reordena preservando la fase de lectura uno de los cromosomas, el otro NO se reordena (**exclusión alélica**) asegurando que cada progenitor B o linfocito B tiene una única secuencia en el dominio variable de cadena pesada y una única secuencia del dominio variable de la cadena ligera
- Se unen dos cadenas pesadas con dos cadenas ligeras y se forma la inmunoglobulina de membrana. En ese momento a esa célula se la denomina B inmaduro y pasa por el proceso de selección ya comentado previamente



Los dominios de la cadena y pesada se nombran tal y como se deribe en la Tabña de la derecha. A veces se da un nombre a la agrupación de varios dominios. Es el caso de la región de los anticuerpos denominada Fc, que está compuesto por los dominios CH2, CH3 y en algunos isotipos CH4 de ambas cadenas pesadas o la denominada región Fab, que está formada por los dos dominios variables (VL y VH) y los dos dominios constantes contiguos (CH1 y CL).
La región Fc contacta con los receptores Fc presentes en ucahas células del organismo. Los reeptores Fc suelen unir un único isotipo, y por ello se denominan receptores Fc-gamma (unen IgG), Fc-épsilon (unen IgE),... Sin embargo hay excepciones. Hay un receptor que se denomina Poli-Ig que une IgA e IgM (ver figura unas filas más abajo)

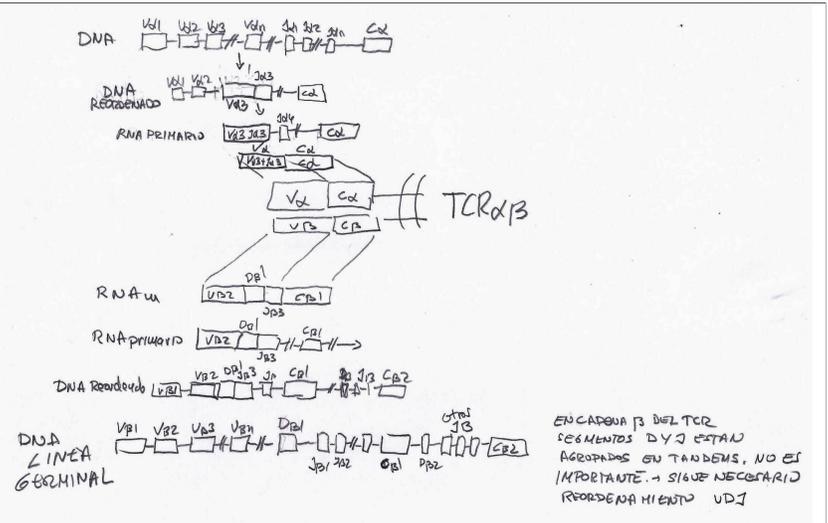
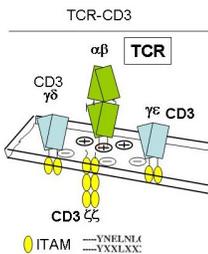
| | |
|-------------------------|--|
| Dominio VH | Está en región Fab. Contacta con el antígeno. Requiere reordenamiento segmentos genéticos para traducirse. Formada por segmentos VDJ |
| Dominio CH1 | Está en región Fab. No contacta con el antígeno. El exón que lo codifica no se reordena |
| Dominio VL | Está en Región Fab. Contacta con el antígeno. Requiere reordenamiento segmentos genéticos para traducirse. Formada por segmentos VJ |
| Dominio CL | En región Fab. No contacta con el antígeno. El exón que lo codifica no se reordena |
| Dominios CH2, CH3 /CH4) | En región Fc. No contactan con el antígeno. Zona de unión a C1q y receptores Fc. Los exones que lo codifican no se reordenan |



Tal y como hemos mencionado las inmunoglobulinas de membrana y los anticuerpos secretados se subdividen en isotipos. El que un anticuerpo sea de un isotipo u otro está marcado por la secuencia de los dominios constantes de la cadena pesada. Tal y como se ve en la figura, aguas abajos de la región donde se encuentran los segmentos V, D y J hay varias regiones que contienen los 3-4 dominios de la región constante de la caadena pesada, denominándose región mu, delta, gamma, alfa o épsilon. Los linfocitos B inmaduros expresan IgM en su membrana porque cuando se ha producido el reordenamiento de la region variable de la cadena pesada, la RNA plimerasa transcribe el RNA del neoexón formado, de la región intrónica, del DNA de los cuatro exones (CH1, CH2, CH3 y CH4 de la cadena mu) y cuando ello ocurre se despega del DNA y NO hay RNA primario que contenga la información genética aguas abajo de Cmu. Por ello estaos linfocitos B inmaduros tienen en retículo endoplásmico la cadena mu, y al unirse dos cadenas mu a dos cadenas ligeras en la membrana celular se expresa ña inmunoglobulina de isotipo IgM.

Los timocitos también tienen que reordenar segmentos genéticos ya que tampoco está en línea germinal el exón que codifica el dominio constante del heterodímero que forma el receptor de antígeno de linfocito T

- Los timocitos alfa,beta reordenan
 - los segmentos Valpha y Jalfa de la región genética que contiene la información genética de a cadena alfa del receptor de antígeno de linfocito T
 - Y los segmentos Vbeta, Dbeta y Jbeta e la región genética que contiene la información genética de a cadena beta del receptor de antígeno de linfocito T
 - Una cadena alfa se une con una cadena beta y se forma el receptor de antígeno de linfocito T que se expresa en la membrana de los timocitos alfa,beta.
 - Como veremos el receptor de antígeno de linfocitos T forma un complejo denominado TCR:CD3, en donde unas proteínas denominadas CD3 se encargan de transmitir al citoplasma y al núcleo que los dominios Valpha y Vbeta aún contactado con su antígeno específico



Hay linfocitos T que NO expresan en su membrana el receptor de antígeno formado por las cadenas alfa y beta, sino que expresan un receptor de antígenos que también es un heterodímero, pero que está formado por las cadenas gamma y delta (no tienen nada que ver con los isotipos gamma o delta de linfocitos B)

- Los linfocitos T también necesitan reordenar segmentos Vdelta, Ddelta y Jdelta y segmentos Vgamma y Jgamma para formar los neoexones de la región variable de la cadena delta y gamma
- Sorprendentemente los segmentos Vdelta, Ddelta y Jdelta se encuentran en una región de DNA posicionada entre los segmentos Valpha y Jalfa de la cadena alfa del receptor de linfocito T
- Cuando se reordenan los segmentos Vdelta, Ddelta y Jdelta se transcribe un RNA primario de la cadena delta y el timocito será gamma, delta y dará lugar a linfocitos T gamma,delta
- Cuando se reordenan los segmentos Valpha y Jalfa, toda la región genómica delta (segmentos Vdelta, Ddelta, Jdelta y exón Cdelta) es cortada y degradada y el timocito expresa en membrana el receptor alfa,beta y se convertirá en un linfocito T alfa,beta.

