

Grundlagen der Immunologie
5. Semester - Dienstags 11.15 Uhr
Ruhr-Universität Bochum, HMA 20

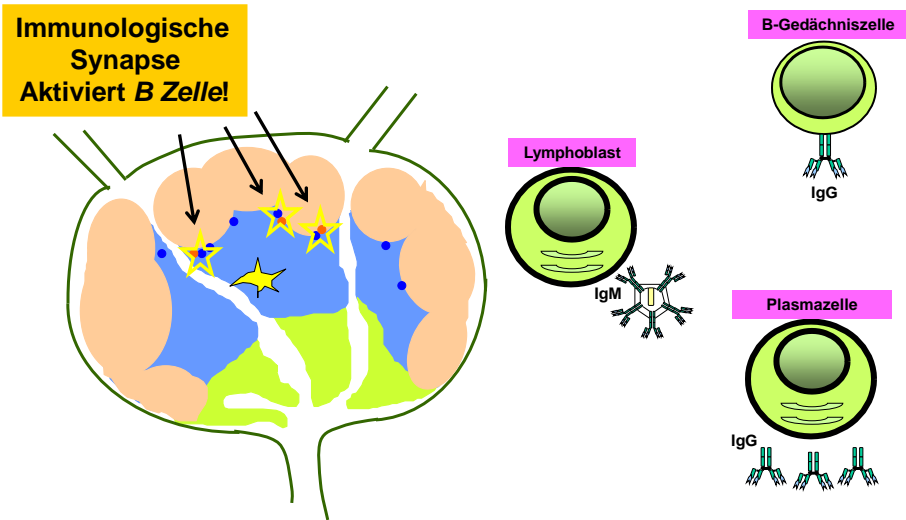


Antikörperstruktur, -funktion und -affinitätsreifung

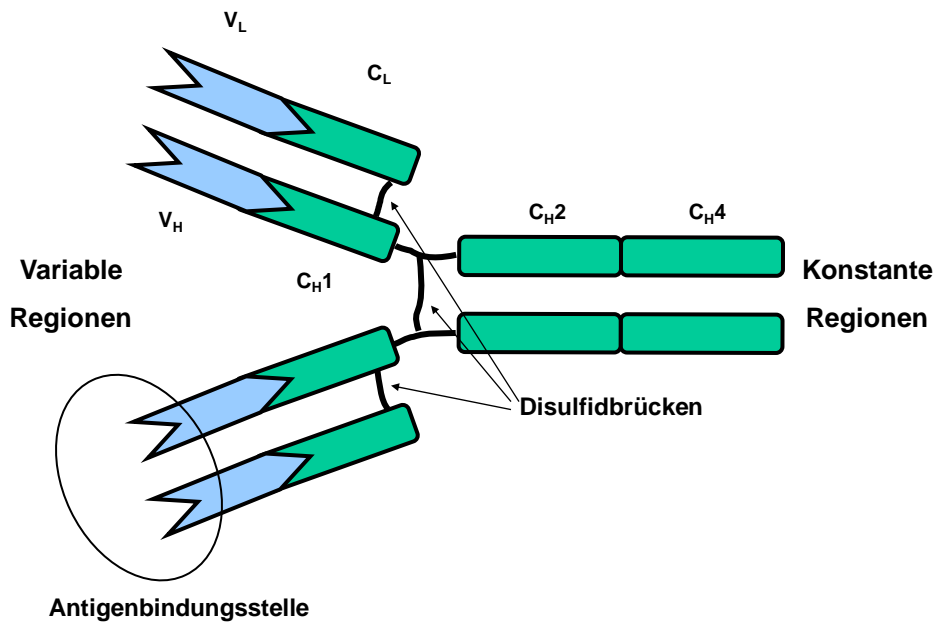
Albrecht Bufe

www.ruhr-uni-bochum.de/homeexpneu

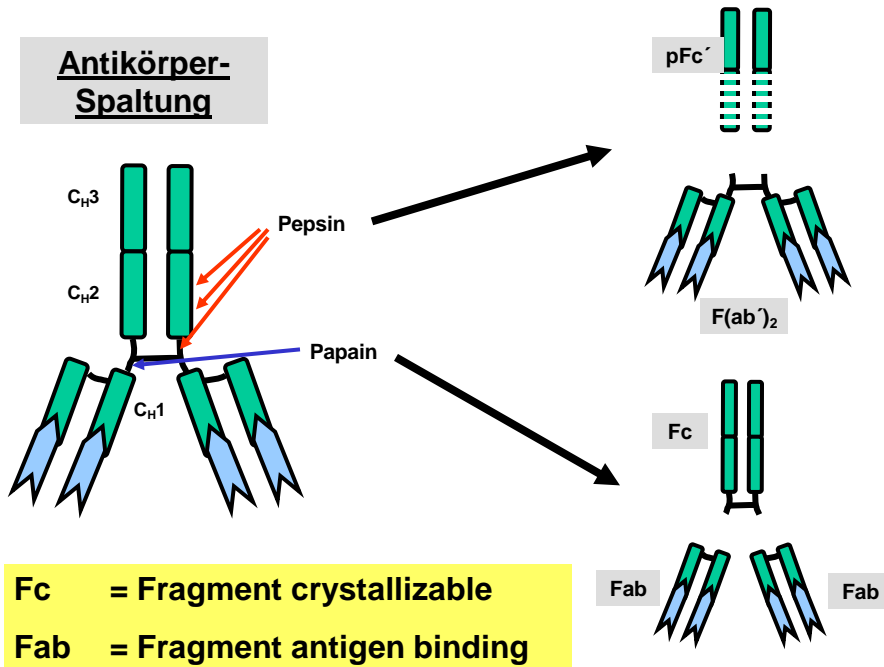
Aktivierte B Zellen entwickeln sich zu Plasmazellen und Gedächtniszellen



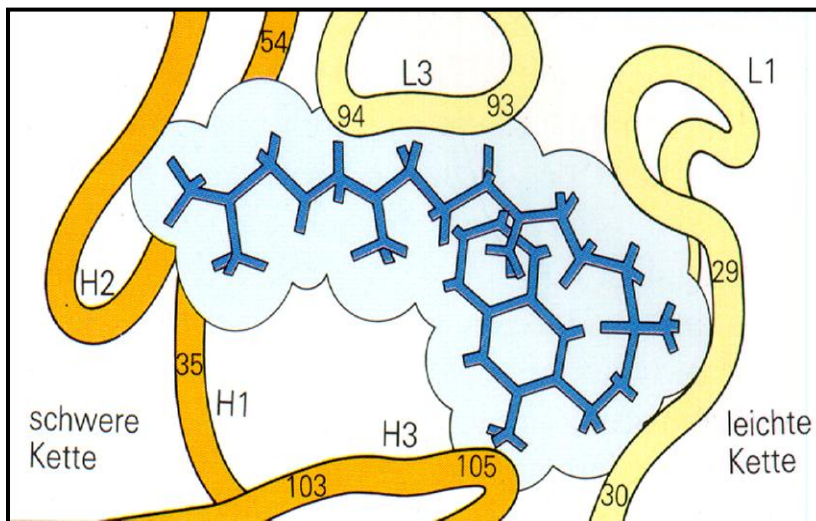
Antikörperstruktur und -funktion

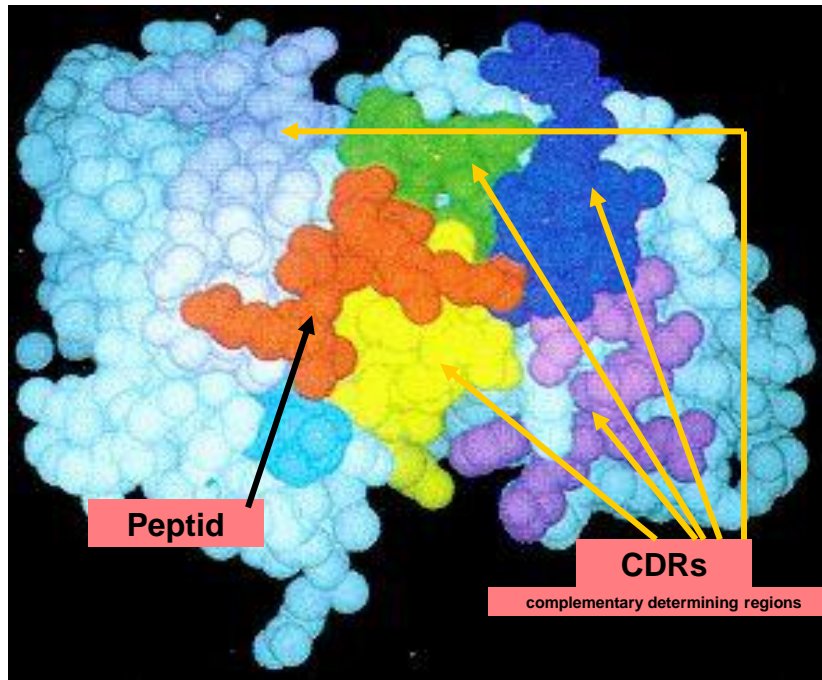


Antikörper-Spaltung



Die 3D-Struktur, die von den hypervariablen Schleifen gebildet wird, bestimmt, welche Antigene gebunden werden können.

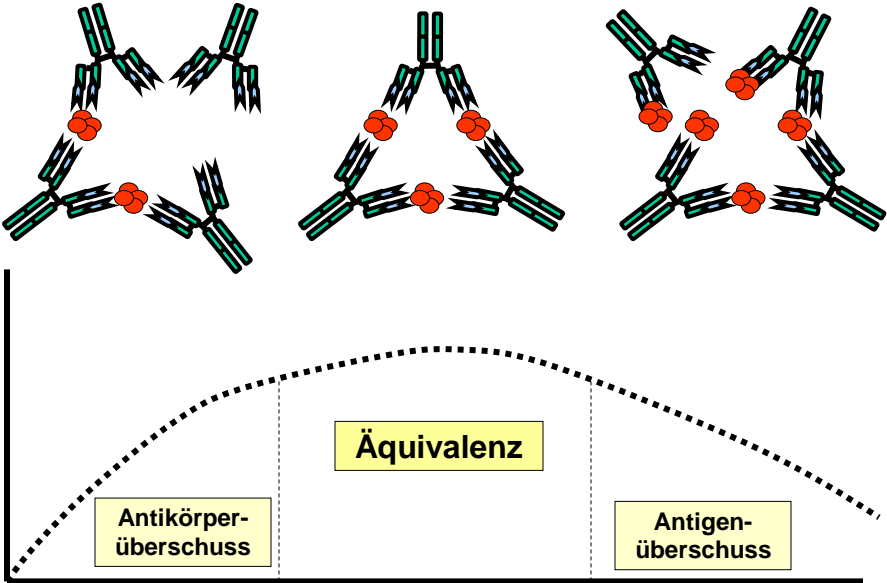




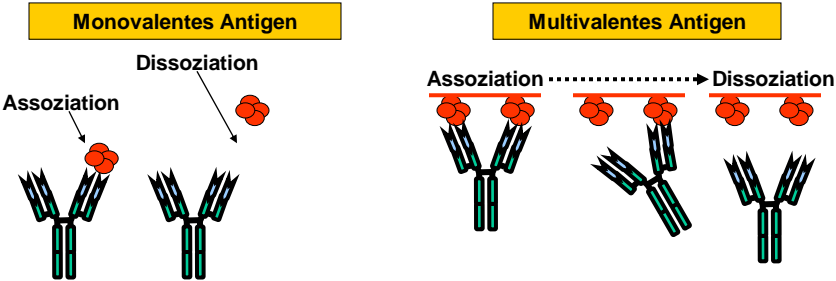
Physikalische Kräfte zwischen Antikörper und Antigen

nichtkovalente Kräfte	Ursache	
elektrostatische Kräfte	Anziehungen zwischen entgegengesetzten Ladungen	$\text{- NH}_3^{\oplus} \quad \ominus \quad \text{OOC -}$
Wasserstoffbrücken	Elektronegative Atome (N, O) teilen sich ein Wasserstoffatom	$\begin{array}{c} > \text{N} - \text{H} \cdots \text{O} = \text{C} < \\ \delta^- \quad \delta^+ \quad \delta^- \end{array}$
van-der-Waals-Kräfte	Fluktuationen in den Elektronenwolken um Moleküle herum polarisieren benachbarte Atome entgegengesetzt	$\begin{array}{ccc} \delta^+ & \longleftrightarrow & \delta^- \\ \delta^- & \longleftrightarrow & \delta^+ \end{array}$
hydrophobe Kräfte	Hydrophobe Gruppen stoßen Wasser ab und neigen dazu, sich zusammenzuballen, um Wassermoleküle zu verdrängen; an der Anziehung sind auch van-der Waals-Kräfte beteiligt.	

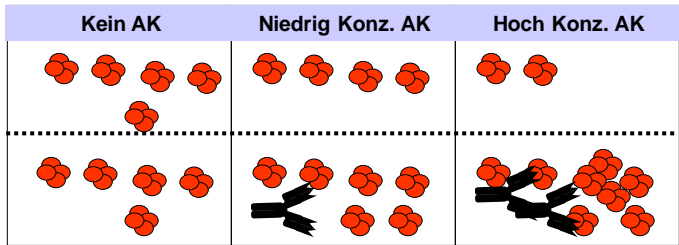
Präzipitations- (Heidelberger-) kurve



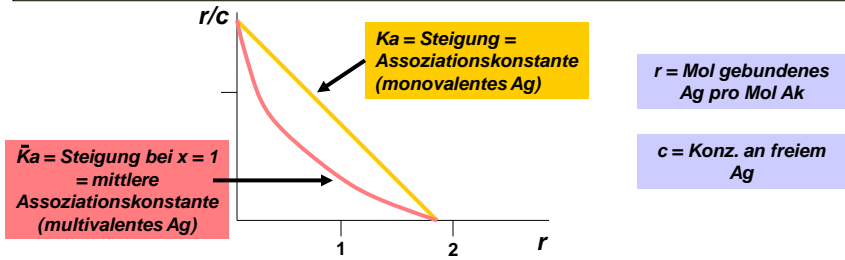
Affinität und Avidität von Antikörpern



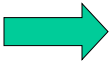
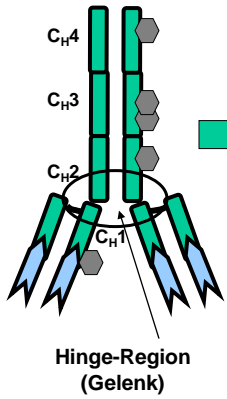
Bestimmung der Affinität



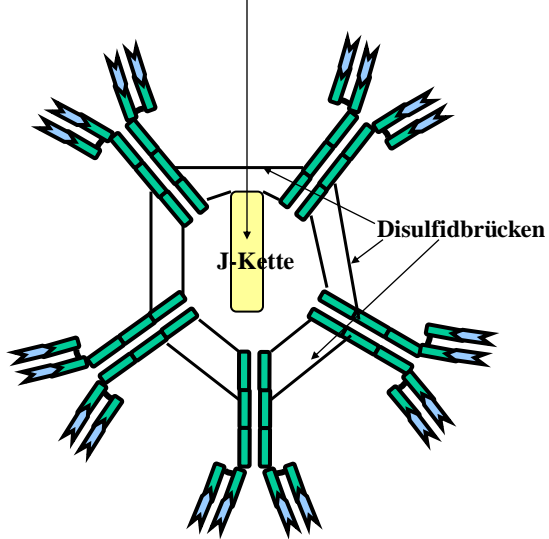
Affinität ist die Bindungsstärke zwischen Ak und Ag, definiert als Steigung des Verhältnisses von r zu r/c



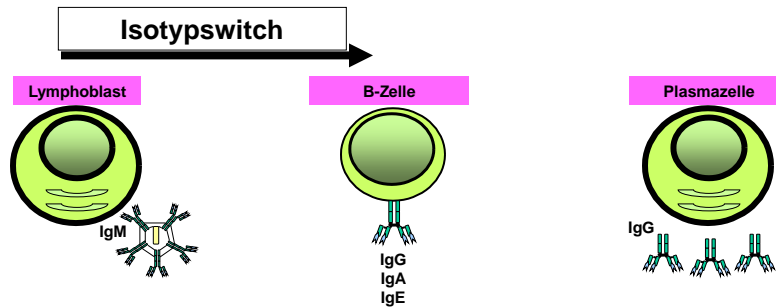
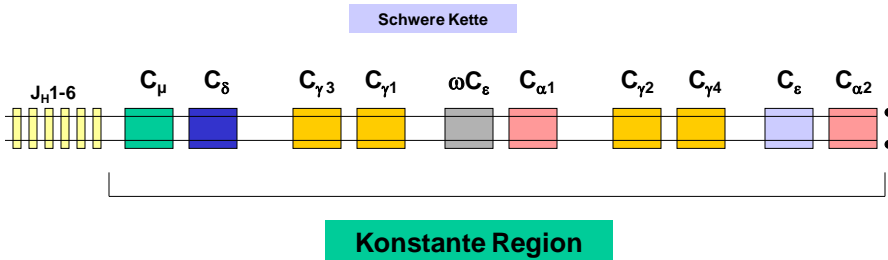
IgM



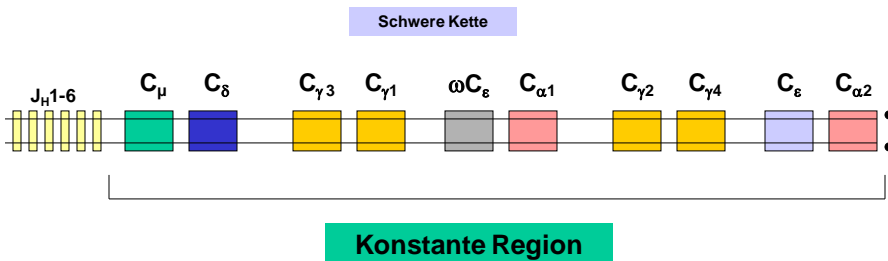
J (junction) - Kette



Antikörpergene der konstanten Region

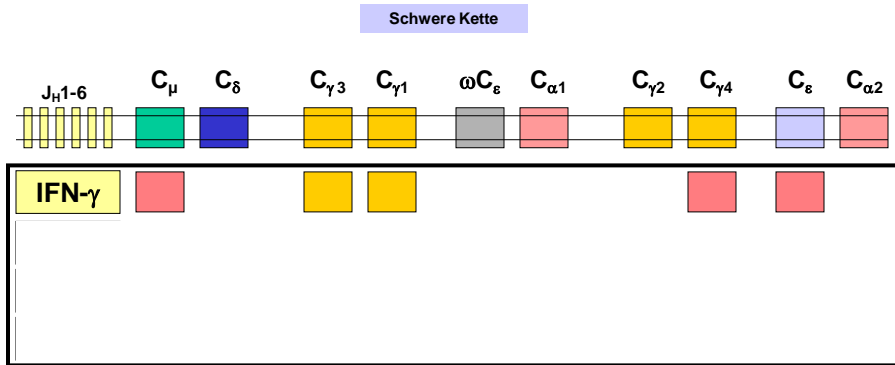


Isotyp-switch

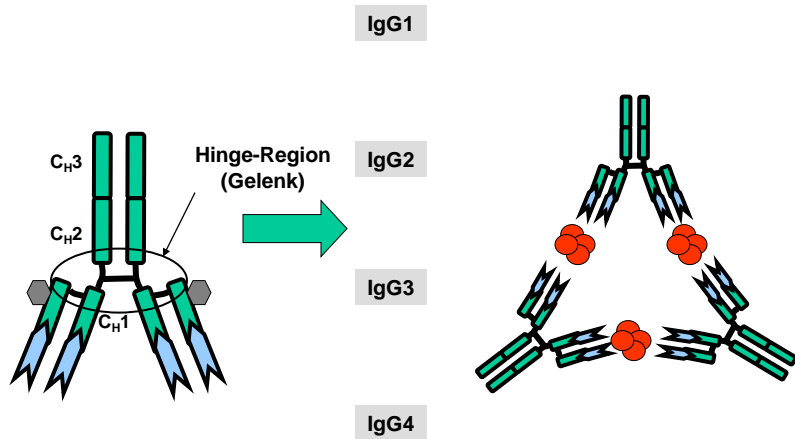


- Spezifische DNA-Sequenzen (switch-region) regulieren die Rekombination
- Der Isotyp-switch wird durch Transkriptionsfaktoren (Switch-factors) induziert
- Der Isotyp-switch findet im Lymphknoten (Keimzentrum) statt
- Er erfordert ein spezifisches Milieu aus Zytokinen, die ihrerseits die Switchfaktoren aktivieren

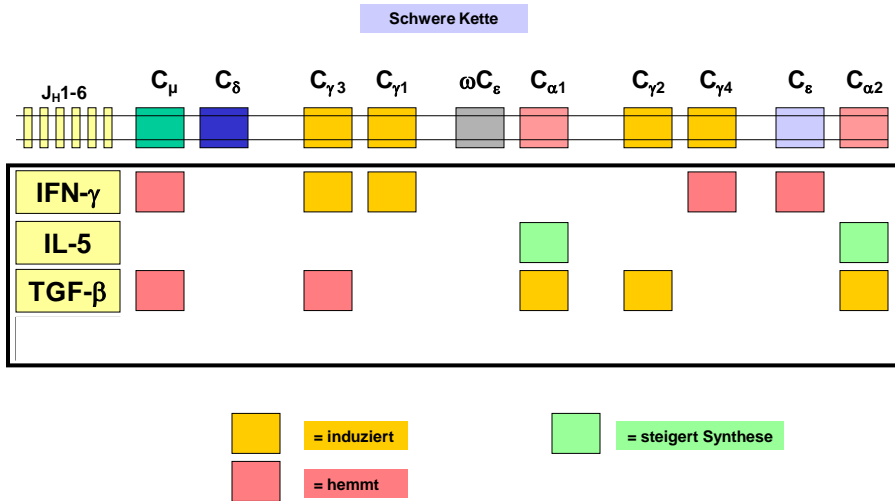
Isotypswitch



IgG

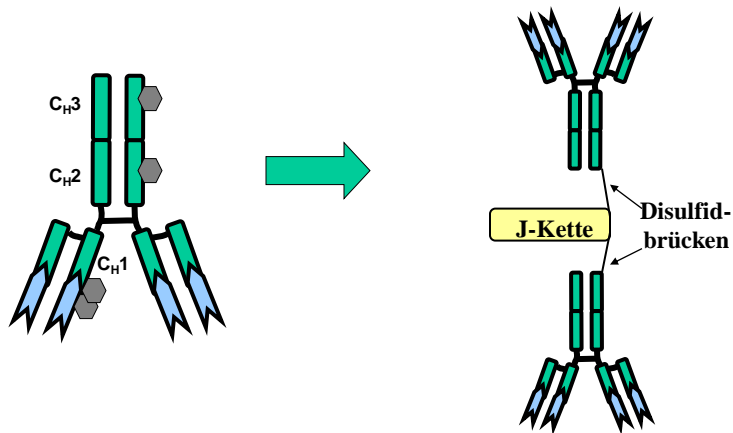


Isotypswitch

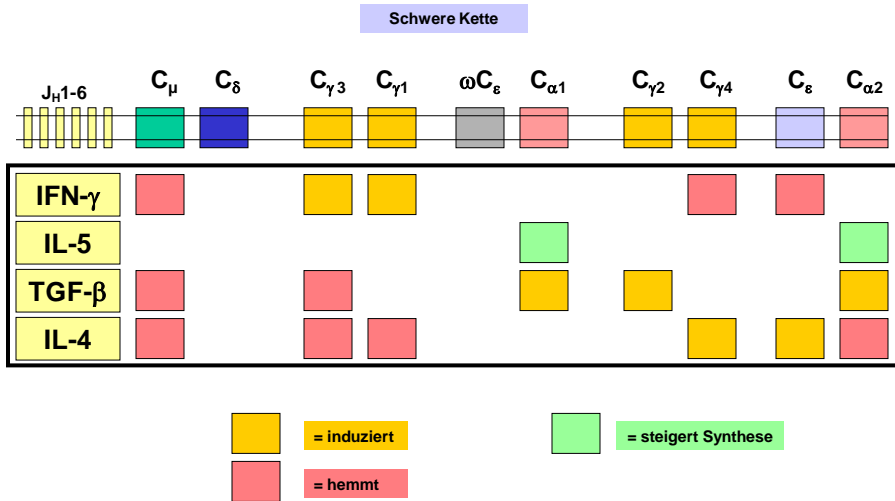


IgA

Polymerisierung mit J-Kette nur in der Schleimhaut (für Transport durch Epithelzellen erforderlich)

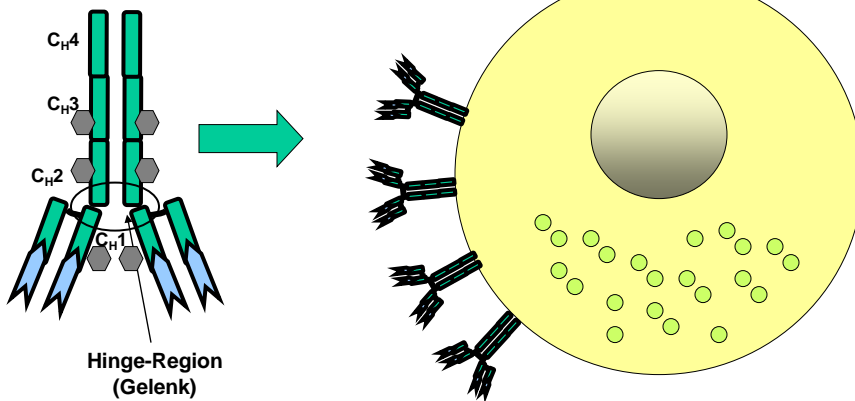


Isotypswitch



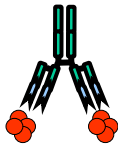
IgE

Mastzelle,
Basophile
Zelle

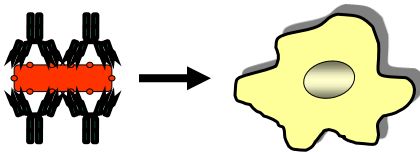


Verteilung von Antikörpern

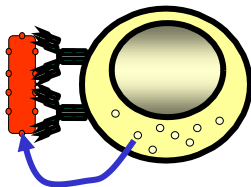
Verteilung	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transport durch Epithel	+	-	-	-	-	++++	-
Transport durch Placenta	-	+++	+++	+++	+++	-	-
Diffusion in extravaskuläre Bereiche	+/-	+++	+++	+++	+++	++	+
Serumspiegel (mg/ml)	1,5	9	3	1	0,5	2,1	3×10^{-5}



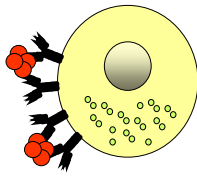
Neutralisation: Antigen wird vom Antikörper abgefangen, z.B. als Toxin an der Bindung zu einem entsprechenden Rezeptor gehindert und schließlich entfernt (Phagozytose und Abbau)



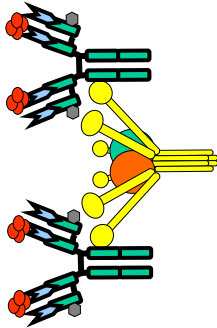
Opsonierung: Zumeist größerer Antigene wird von Antikörpern eingehüllt. So wird durch Antikörperrezeptoren vermittelte Phagozytose (z.B. Makrophagen) verstärkt.



Sensibilisierung für tödliche Angriffe von NK-Zellen: Antikörper (IgG) binden an Antigene und an NK-Zellen, NK-Zellen setzen tödliche Granula frei



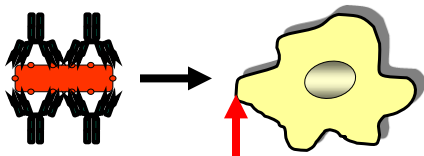
Sensibilisierung von Mastzellen: IgE Antikörper binden über den hochaffinen IgE-Rezeptor an Mastzellen. Antigen kann Mastzellen aktivieren, die ihrerseits Granula freisetzen und eine Abwehrreaktion auslösen.



Aktivierung von Komplement: Antikörper (zumeist IgM) binden Antigen und gleichzeitig Komplement im Serum. Das Komplement löst eine Kaskade von verschiedenen Abwehrreaktionen aus.

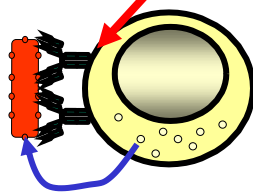
Effektorfunktionen der Antikörper

Funktion	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralisierung	+	++	++	++	++	++	-
Opsonierung	-	+++	-	++	+	+	-
Sensibilisierung für tödliche Angriffe von NK-Zellen	-	++	-	++	-	-	-
Sensibilisierung von Mastzellen	-	-	-	-	-	-	++++
Aktivierung des Komplementsystems	++++	++	+	++	-	+	-



Opsonierung: Zumeist größerer Antigene wird von Antikörpern eingehüllt. So wird durch Antikörperrezeptoren vermittelte Phagozytose (z.B. Makrophagen) verstärkt.

Rezeptor vermittelte Aktivitäten



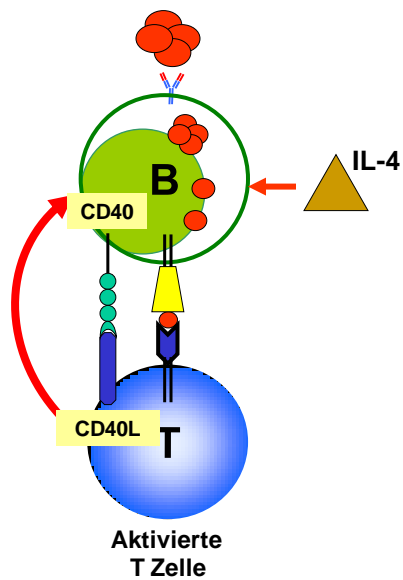
Sensibilisierung für tödliche Angriffe von NK-Zellen: Antikörper (IgG) binden an Antigene und an NK-Zellen, NK-Zellen setzen tödliche Granula frei

Rezeptoren der Antikörper

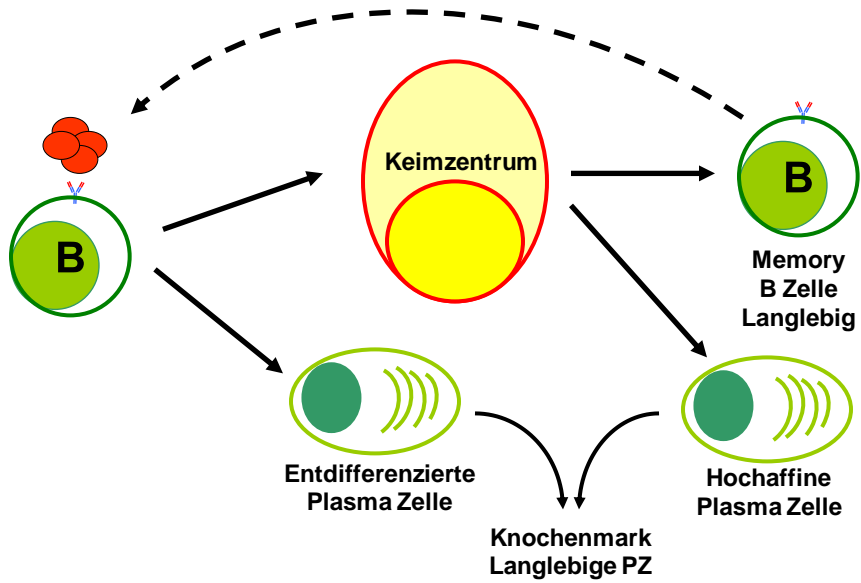
Rezeptor	Fcγ-R1 (CD64)	Fcγ-R1-A (CD32)	Fcγ-R1-B2	Fcγ-R1-B1	Fcγ-R1-B3 (CD16)	Fcε-R1
Struktur						
Bindung	IgG	IgG	IgG	IgG	IgG	IgE
Reihenfolge der Affinität	10^8 M^{-1} IgG1 IgG3=IgG4 IgG2	$2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ IgG1 IgG3=IgG4 IgG2	$2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ IgG1 IgG3=IgG4 IgG2	$2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ IgG1 IgG3=IgG4 IgG2	$5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ IgG1=IgG3	10^{10} M^{-1}
Zelltyp	Monozyten Makrophagen Neutrophile Eosinophile	Makrophagen Neutrophile Eosinophile Blutplättchen	Makrophagen Neutrophile Eosinophile Basophile Blutplättchen Langerhanszellen	B-Zellen Basophile	NK-Zellen Monozyten Makrophagen Neutrophile Eosinophile Langerhanszellen	Mastzellen Eosinophile Basophile
Auswirkung der Bindung	Aufnahme	Aufnahme Freisetzung Von Granula (Eosinophile)	Aufnahme Freisetzung Von Granula (Eosinophile)	Unterdrückung der Stimulation, keine Aufnahme	Induktion des Tötens (NK-Zellen)	Freisetzung von Granula

Affinitätsreifung

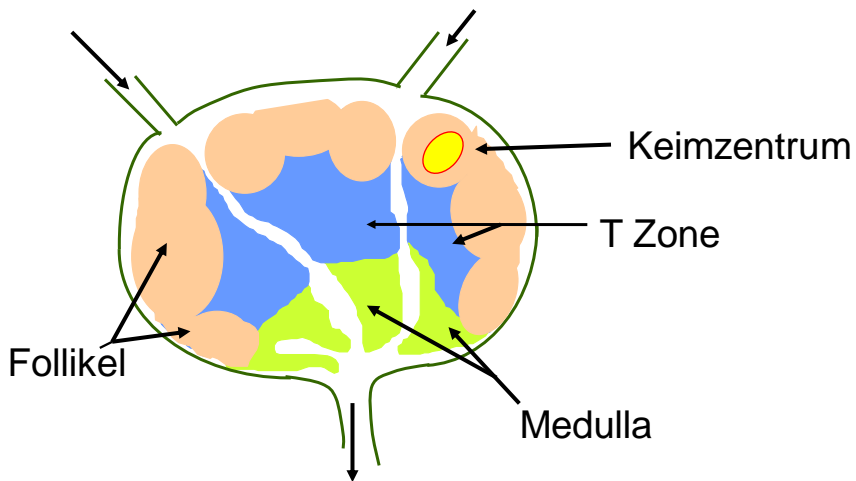
B Zellen benötigen VIER SIGNALE um aktiviert zu werden



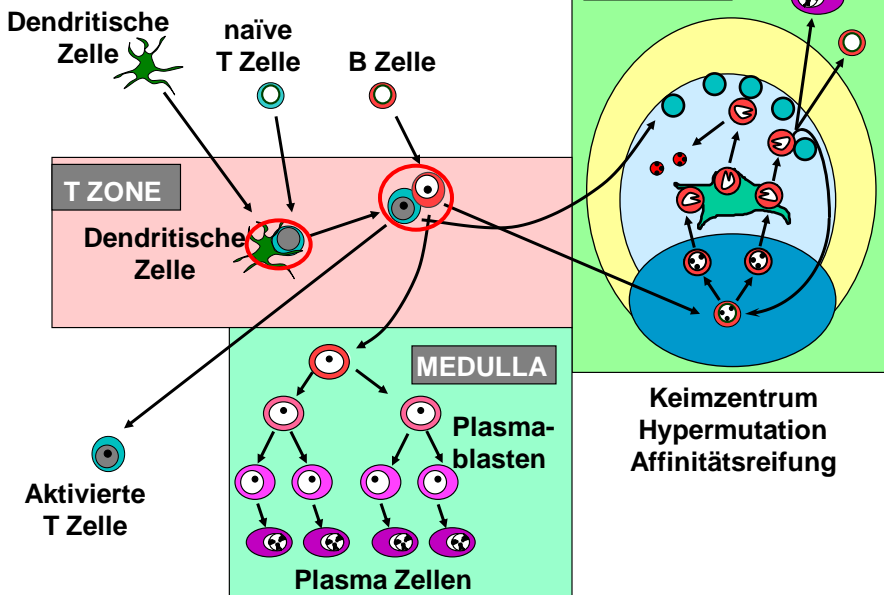
B Zell Differenzierung



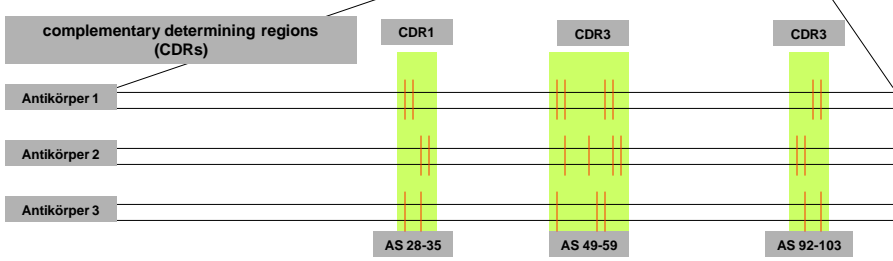
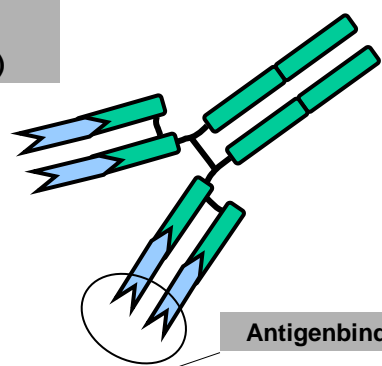
Struktur eines Lymphknoten



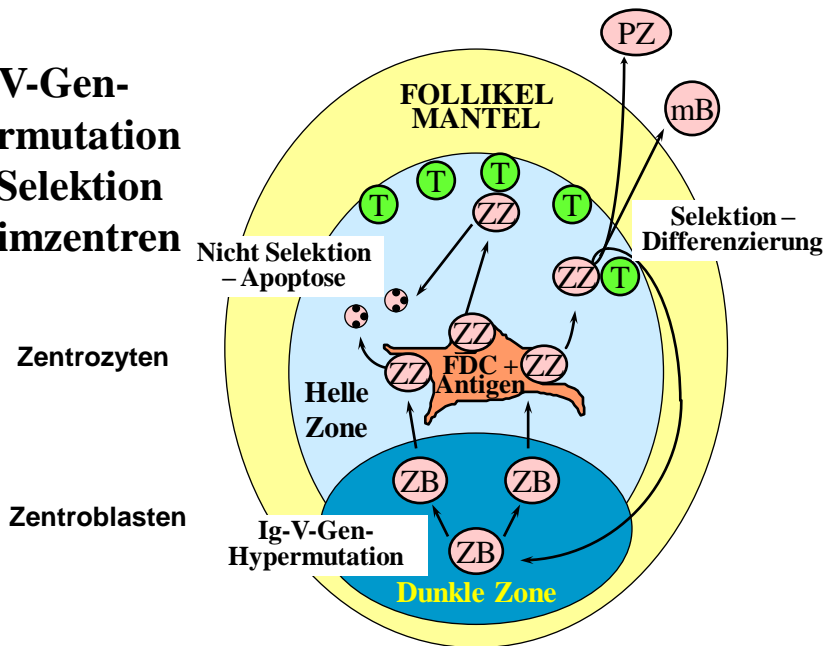
Antigen-spezifische Interaktionen im Lymphknoten



Somatische Hypermutation (Affinitätsreifung)

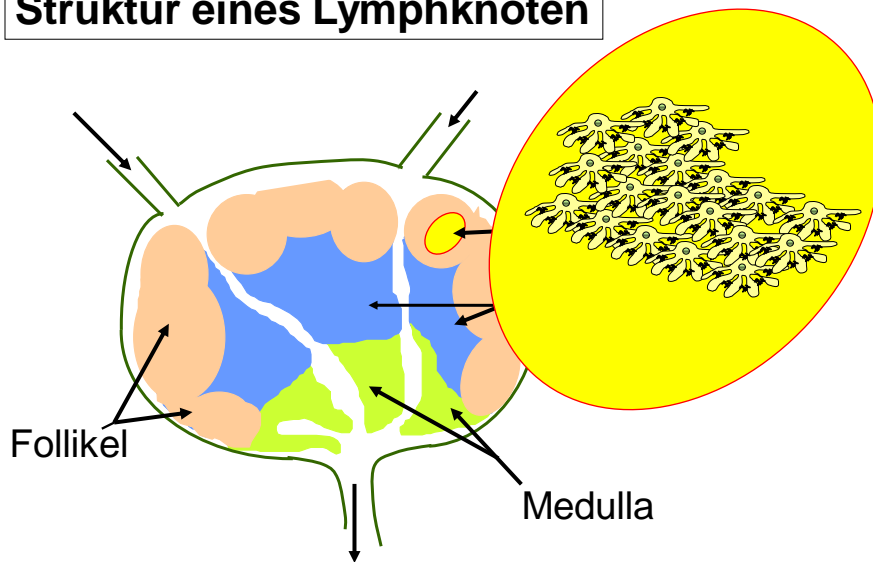


Ig V-Gen- Hypermuation and Selektion in Keimzentren

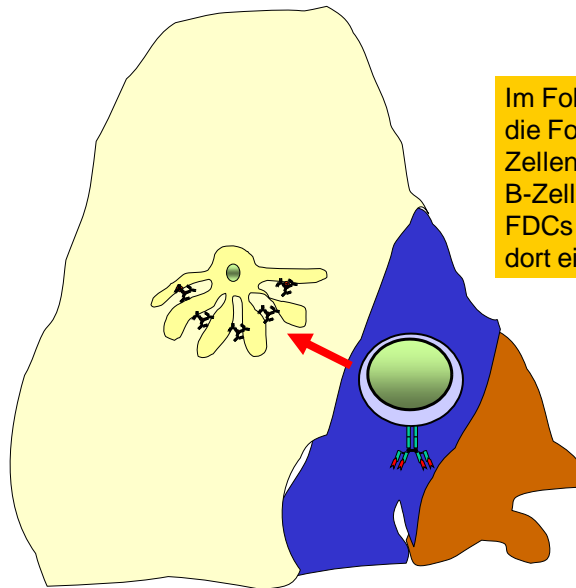


Der besondere Fall der FDCs im Keimzentrum

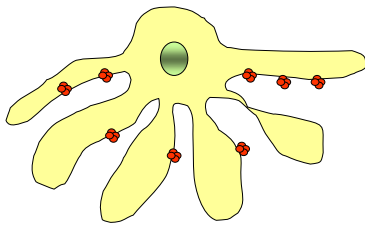
Struktur eines Lymphknoten



Das weitere Schicksal der reifen naiven B-Zelle ?



Im Follikel befinden sich die Follikulär dendritischen Zellen (FDC). Einige der B-Zellen werden zu den FDCs gelockt und bilden dort ein Keimzentrum.



Folikulär dendritische Zelle

- FDCs sind keine dendritischen Zellen (tragen keine MHC-Moleküle, stimulieren also keine T-Zellen)
- Sie bilden ein Netz in den Primärfollikeln.
- Sie binden Immunkomplexen aus Antikörpern und Antigenen über Fc-Rezeptoren.
- Sie locken B-Zellen durch Freisetzung des Chemoattractants BLC (B-Zell-Chemokine) in die Keimzentren.
- Zu dieser Zeit findet die somatische Hypermutation statt.
- Die im Keimzentrum in Affinität gereiften B-Zellen versuchen die löslichen Antikörper aus den Immunkomplexen herauszudrängen. Wenn es gelingt, erhalten Sie weiter Antigenstimulation als Überlebenssignal.
- Jetzt bilden sich Plasma- und Memoryzellen, die vermutlich sehr lange leben.

