

# Antikörper

## - 1 -

Prof. Iris Augustin

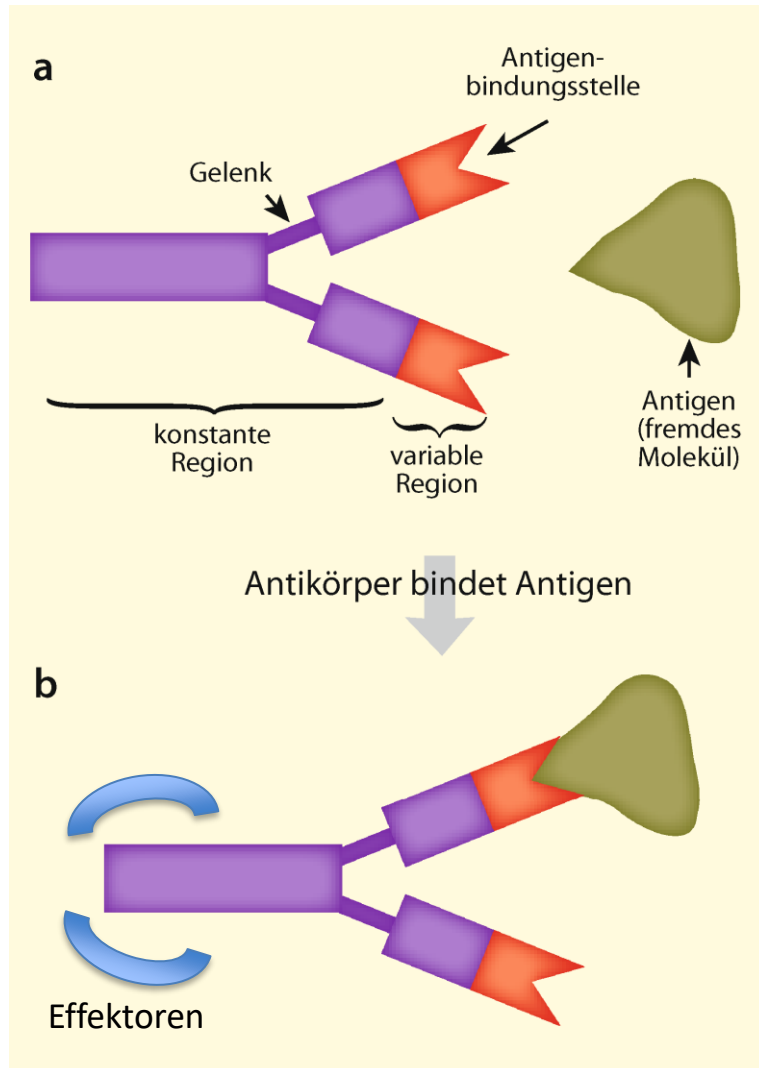


- Strukturen und Funktionen von Antikörpern
- Antikörperklassen
- Diversität von B-Zellen



- Antikörperstrukturen und -klassen darstellen können
- Funktionen von Antikörpern kennen
- Begriffe: somatische Hypermutation, Affinitätsreifung, Klassenwechsel erklären können
- B-Zell-Entwicklung skizzieren können
- Ablauf einer primären und sekundären Immunantwort erläutern können

# Antikörper (Immunglobuline, Ig)



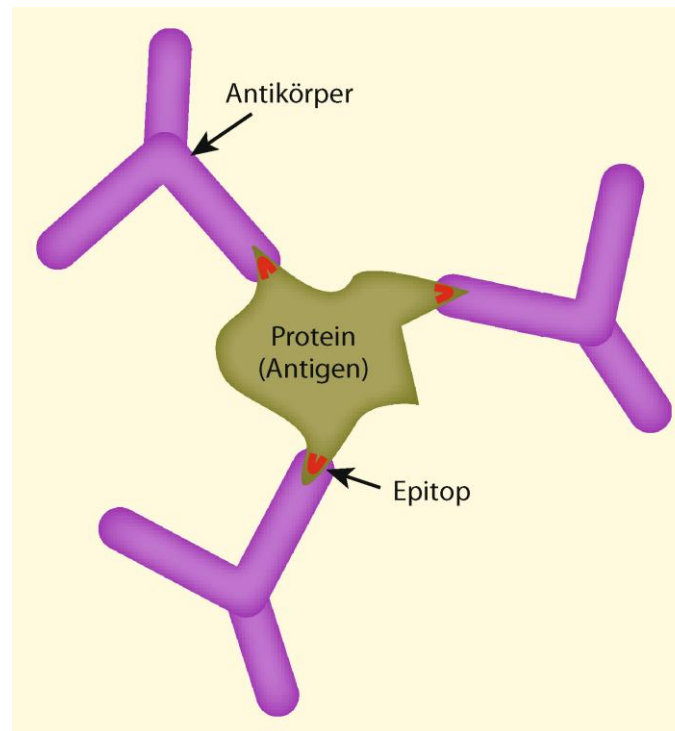
- Nur bei Wirbeltieren
- Y-förmige Struktur
- 2 identische Bindungsstellen, die komplementär zum Antigen passen
  - **Antikörperspezifität**
- **Effektorfunktionen:**
  - Komplementaktivierung
  - Bindung von Immunzellen

# Epitop & Paratop

**Epitope:** Erkennungsstellen auf dem Antigen

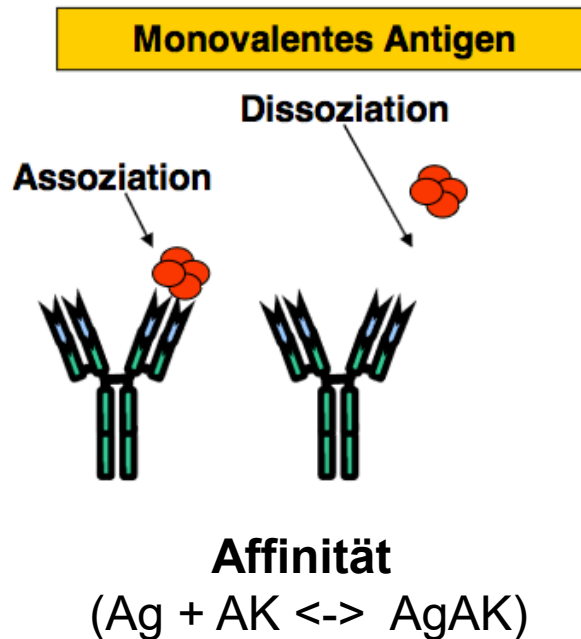
**Paratop:** Bindungsstelle des Antikörpers

Paratop (Schloss) interagiert mit Epitop (Schlüssel) des Antigens.



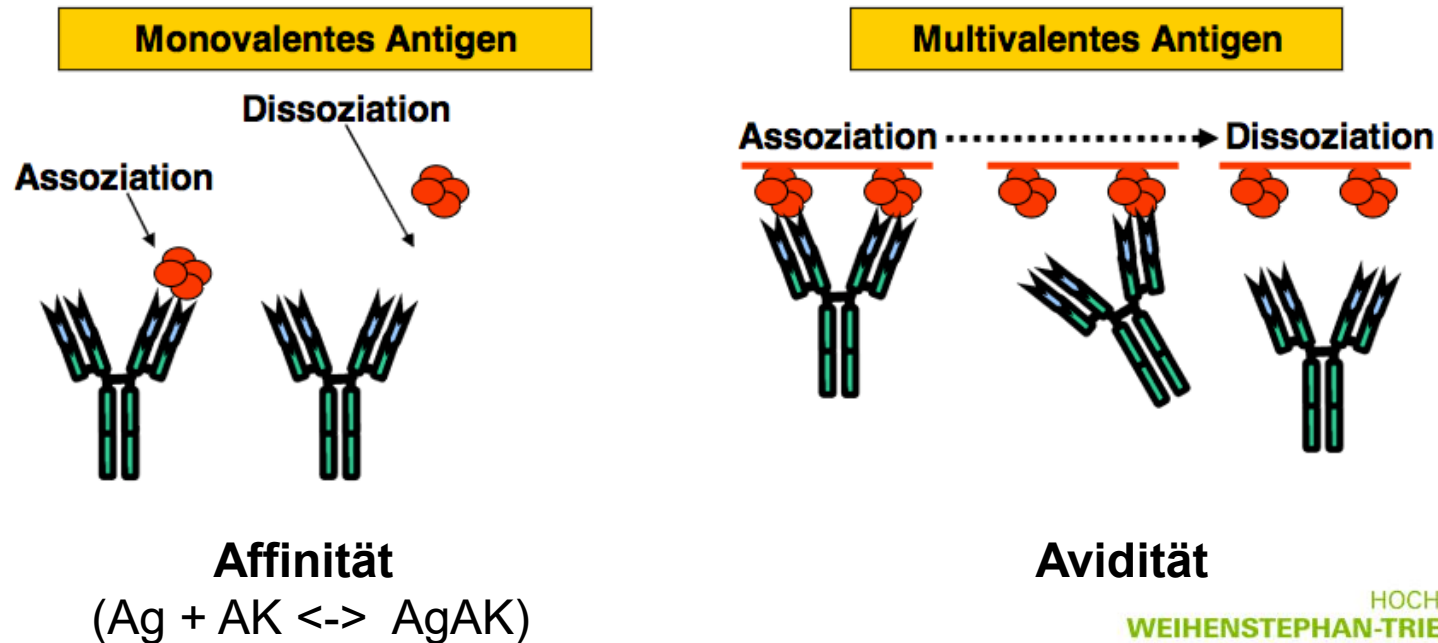
# Affinität und Avidität

- **Affinität:** Kraft, mit der ein Antikörper ein Epitop bindet (Dissoziationskonstante).

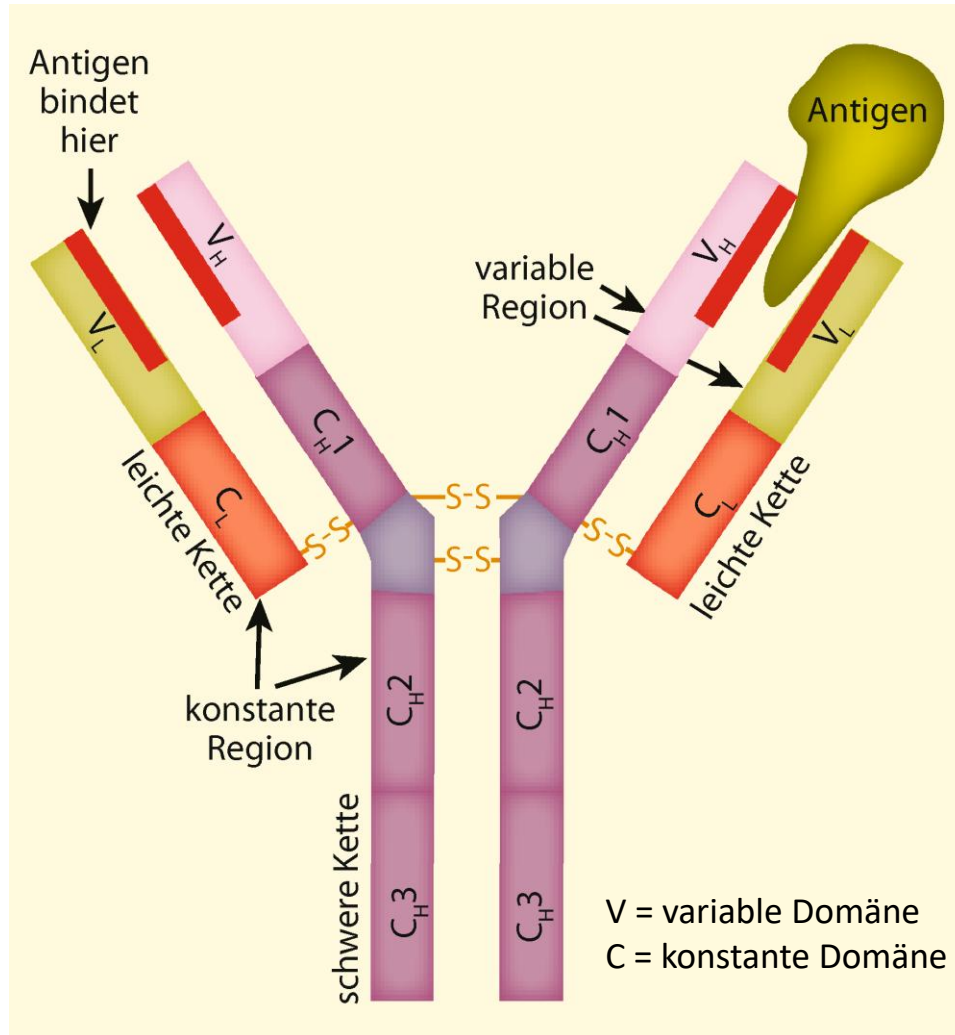


# Affinität und Avidität

- **Affinität:** Kraft, mit der ein Antikörper ein Epitop bindet (Dissoziationskonstante).
  - **Avidität:** gesamte Bindungsstärke, die ein multivalenter Antikörper mit einem multivalenten Antigen eingeht. (Avidität > Summe der Einzelbindungen).
- => Monovalente Interaktionen haben eine niedrige, bivalente eine hohe und polyvalente eine sehr hohe Avidität.

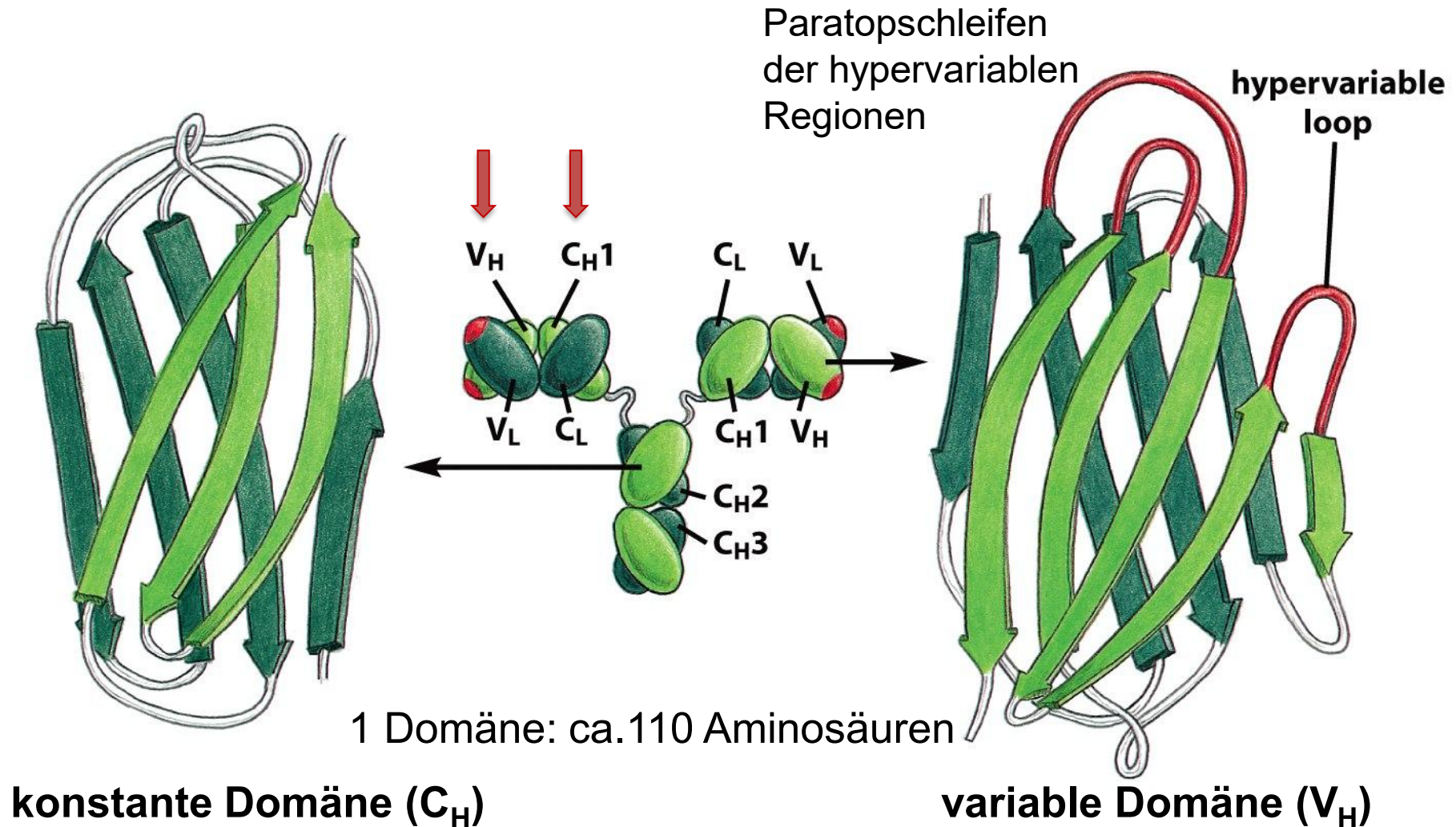


# Allgemeine Antikörperstruktur



- Molekülmasse ca. 150 kDa
- 2 leichte Ketten (C<sub>L</sub>, V<sub>L</sub>)  
2 schwere Ketten (C<sub>H</sub>1-3, V<sub>H</sub>)
- Antigenbindungsstellen der (V<sub>H</sub> + V<sub>L</sub>) werden von 3 Schlaufen der Polypeptidkette (**CDR, complementarity binding region**), die am Ende herausragen, gebildet.
- Disulfidbrücken halten die Ketten zusammen.

# Domänenstruktur der schweren Kette eines IgG

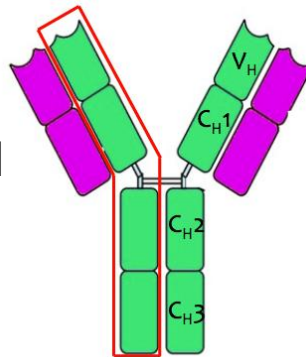


# Antikörperaufbau

## Schwere Kette (H-Kette)

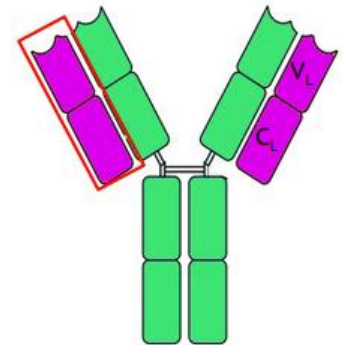
- Ca. 50 kDa
- 2 identische Ketten
- Konstante und variable Domänen
- 5 versch. Ketten (Chromosom 14):  
=>  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$   
=> versch. Klassen/Isotypen  
=> versch. Funktionen

**IgA, IgD, IgE, IgG, IgM**



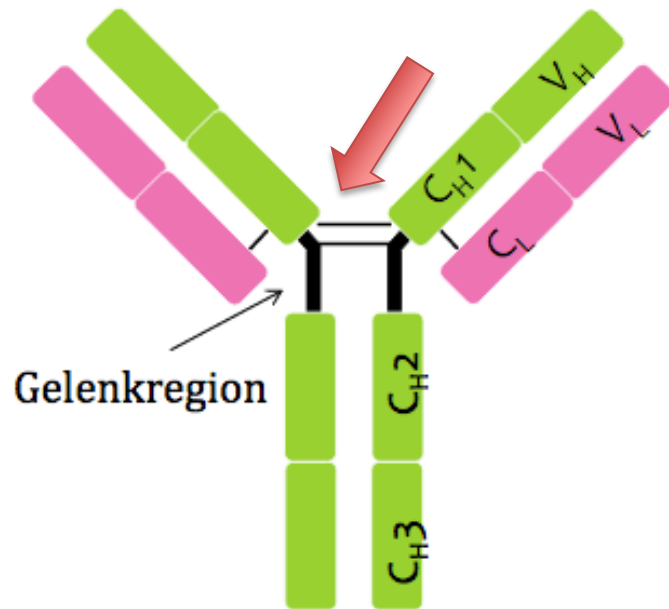
## Leichte Kette (L-Kette)

- Ca. 25 kDa
- 2 identische Ketten
- Konstante und variable Domäne
- 2 versch. Ketten (Chromosom 2 + 22):  
=>  $\lambda$  und  $\kappa$  Kette

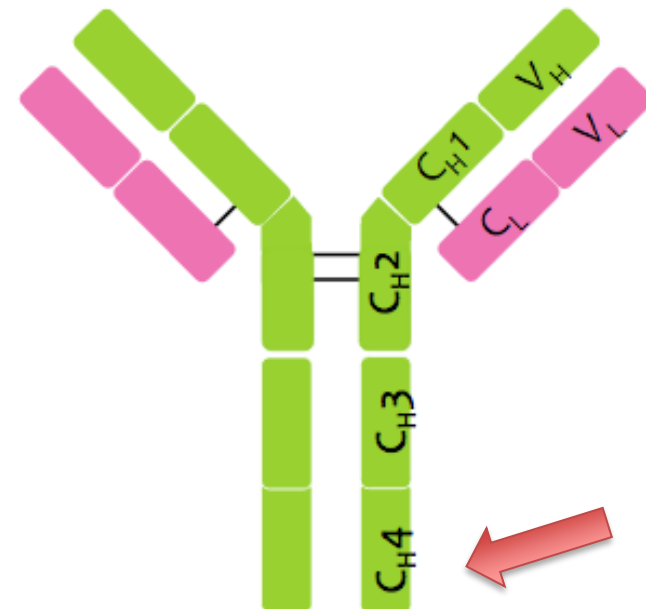


Ig = Immunglobulin

# Antikörper-Klassen

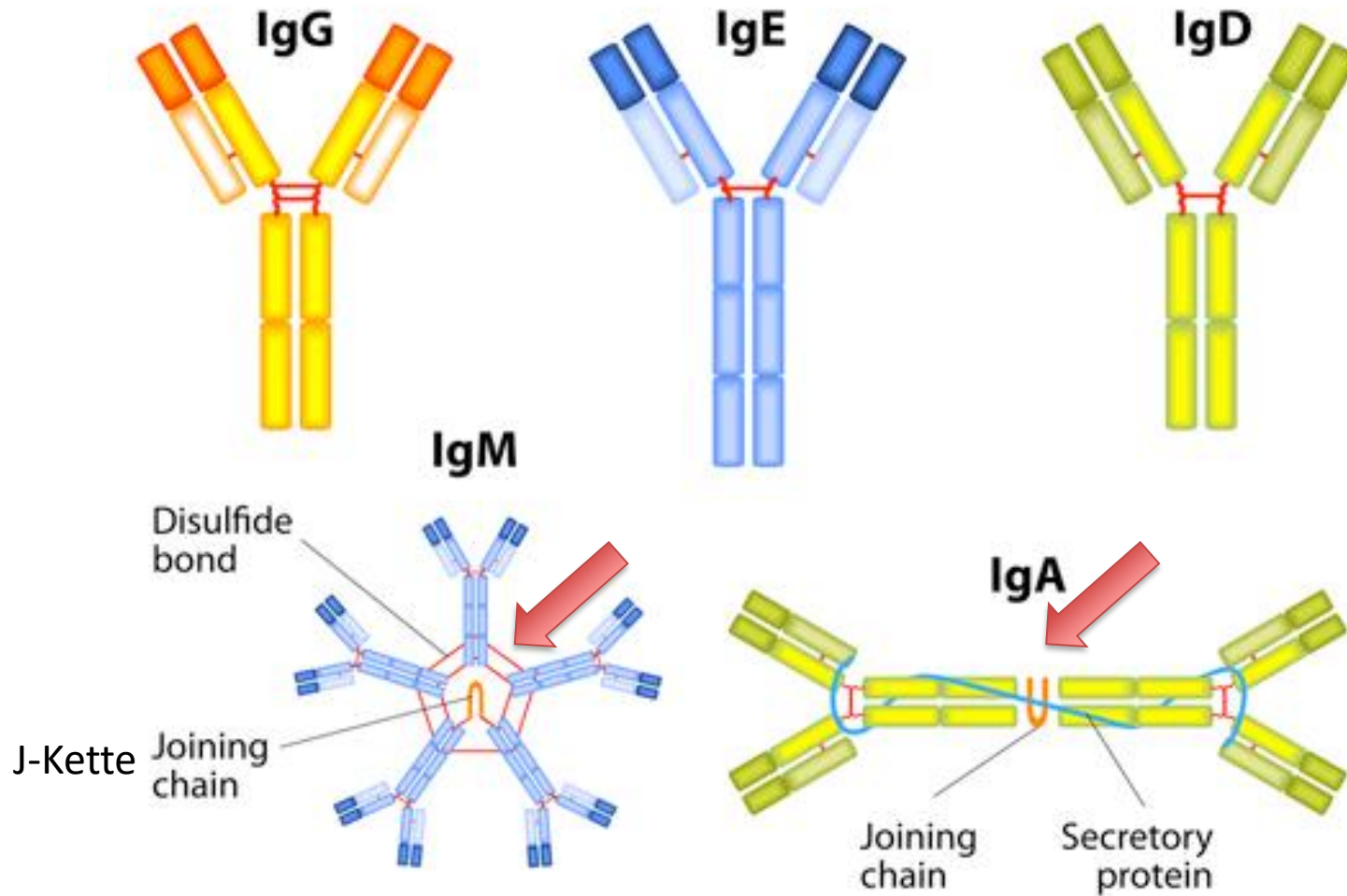


**IgA, IgD, IgG**  
➤ Gelenkregion



**IgE und IgM**  
➤ Weitere konstante Domänen

# Antikörper-Klassen



# Antikörperklassen

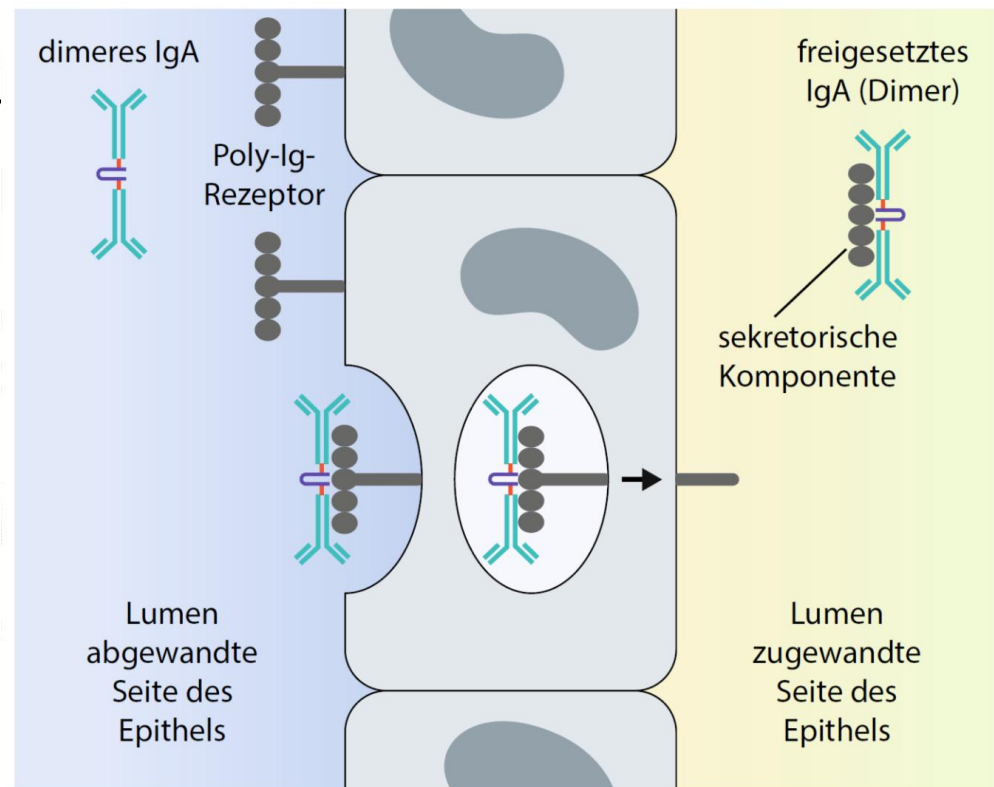


## **IgA** (13 % der Serum-Ig)

- Haupt-AK auf Schleimhäuten (Lunge, Darm, Urogenitaltrakt, Speichel, Tränen)  
⇒ externe Abwehr
- Übertragung durch die Muttermilch
- Serumhalbwertszeit: 6 Tage

# Exkurs: Transcytose von IgA über Epithelzellen

1. IgA-Dimer ist über eine J(joining)-Kette (wie beim IgM) verbunden sind.
2. Poly-Immunglobulinrezeptor, an der Basis der Epithelien, bindet IgA-Dimer.
3. Endcytose
4. **Transcytose** und Fusion auf der Lumenseite des Epithels
5. sekretorische Komponente des Poly-Ig-Rezeptors wird durch Enzyme abgespalten und bleibt mit dem freigesetzten IgA-Molekül verbunden (Schutz vor Proteasen).



# Antikörperklassen



## **IgA** (13 % der Serum-Ig)

- Haupt-AK auf Schleimhäuten (Lunge, Darm, Urogenitaltrakt, Speichel, Tränen)  
⇒ externe Abwehr
- Übertragung durch die Muttermilch
- Serumhalbwertszeit: 6 Tage



## **IgD** (1 % der Serum-Ig)

- Antigenrezeptor auf B-Zellen, wenig freier AK
- genaue Funktion noch unklar (2021)

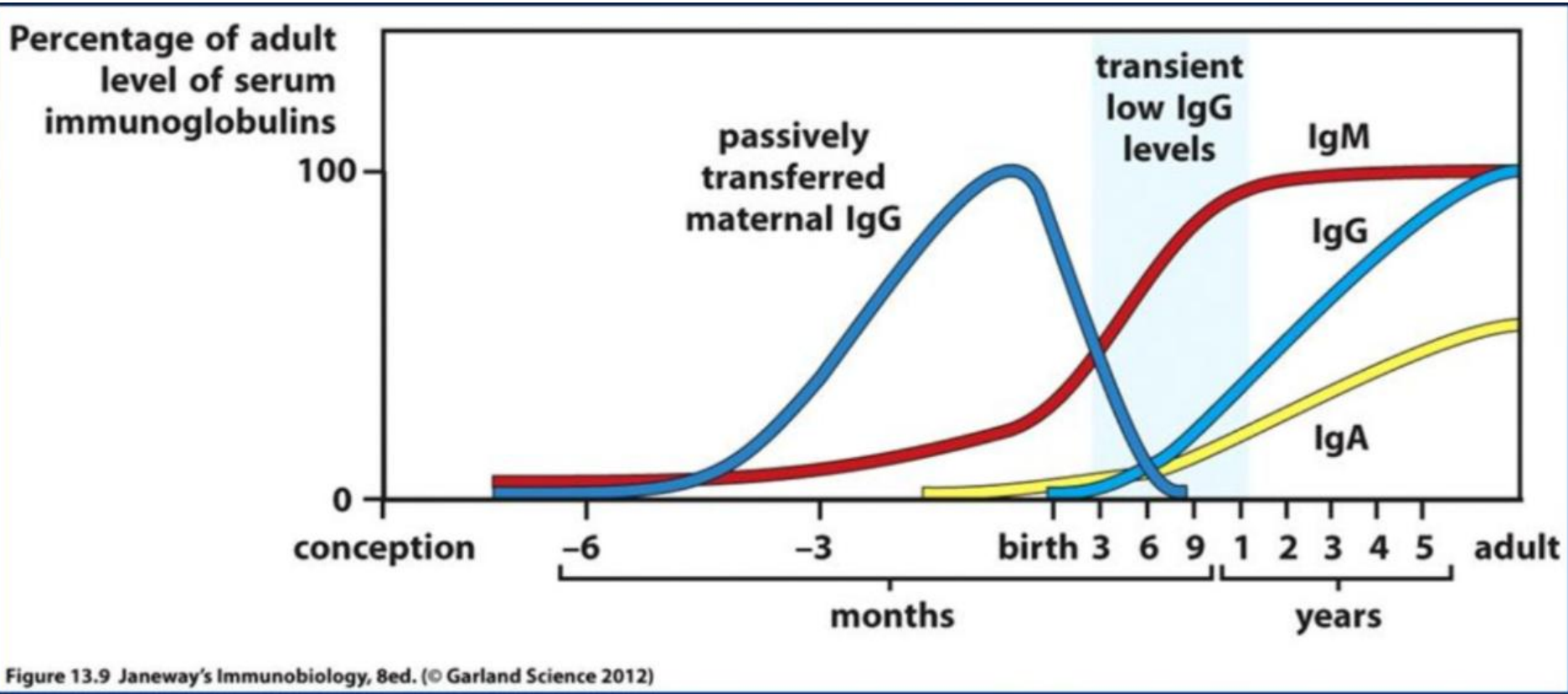


## **IgG** (80 % der Serum-Ig)

- Hauptantikörper im Blut => interne Abwehr
- Aktiviert Komplement und Phagozytose (Opsonierung)
- Plazentagängig
- Serumhalbwertszeit: **23 Tage**

# IgG-Gehalt im Blut über die Entwicklung vom Fötus zum Erwachsenen

- IgG Transportproteine vermitteln den Transport durch die Plazenta



# Antikörper-Klassen



## **IgM** (6 % der Serum-Ig)

- Antigenrezeptor auf unreifen und reifen B-Zellen
- Erster AK während einer Immunreaktion  
⇒ Primäre Abwehr
- Aktiviert Komplement, Agglutination
- Monomer: B-Zell-Rezeptor
- Serumhalbwertszeit: 5 Tage



## **IgE** (0,002 % der Serum-Ig)

- Aktiviert Mastzellen, Eosinophile während einer Parasiteninfektion
- Allergische Reaktionen vom Typ1 (Milbenallergie, Heuschnupfen, Asthma)
- Serumhalbwertszeit: 2 Tage

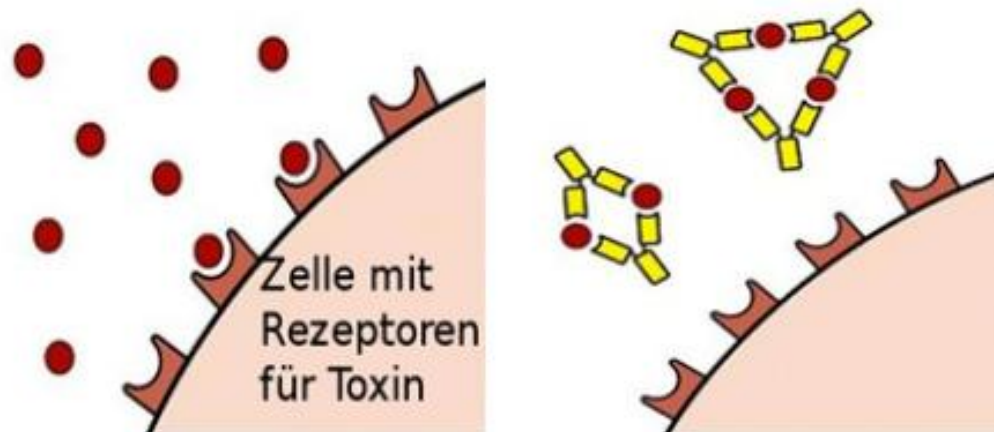
# Exkurs: Überblick

| Antikörper | Form     | Gebunden (G) oder frei (F) | Vorkommen und Funktion                                                                                                                                 |
|------------|----------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IgD        | Monomer  | membranständig (G)         | Auf der Oberfläche von reifen, naiven B-Zellen.                                                                                                        |
|            |          | sezerniert (F)             | Wird in sehr geringer Menge bei Erstkontakt mit Antigen freigesetzt.                                                                                   |
| IgG        | Monomer  | sezerniert (F)             | Wird von Plasmazellen freigesetzt; typisch für Abwehrphase etwa drei Wochen nach Infektion, bleibt lange erhalten. Hauptanteil der Antikörper im Blut. |
| IgE        | Monomer  | membranständig (G)         | Wird unter anderem an der Oberfläche von Mastzellen gebunden und ist bei Allergien involviert.                                                         |
| IgA        | Dimer    | sezerniert (F)             | Vor allem in Körpersekreten zu finden.                                                                                                                 |
| IgM        | Monomer  | membranständig (G)         | Auf der Oberfläche von reifen, naiven B-Zellen zu finden.                                                                                              |
|            | Pentamer | sezerniert (F)             | Wird bei Erstkontakt mit Antigen von Plasmazellen freigesetzt; Zeichen für frische Infektion.                                                          |

Tabelle 1: Antikörper-Isotypen im Überblick. Unterschiede in Form, Vorkommen und Funktion., Bild: Open Science - Lebenswissenschaften im Dialog (CC-BY-SA 3.0 AT)

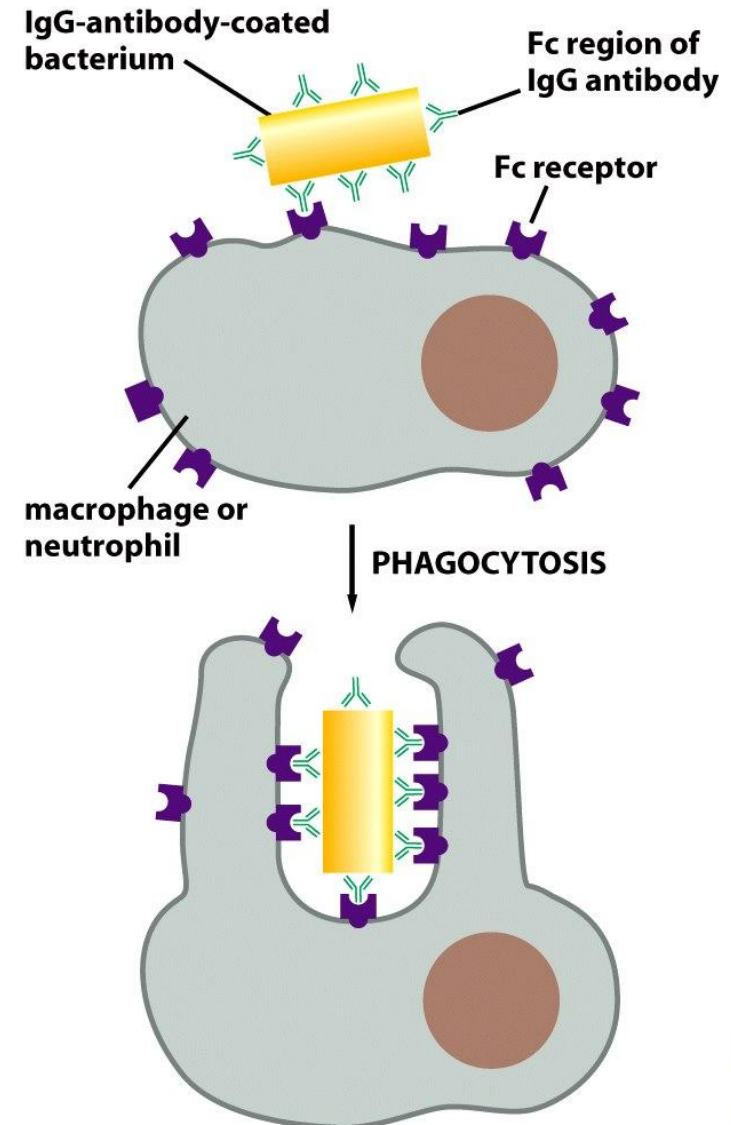
# Funktion von Antikörpern: Neutralisierung

- Vermittelt v.a. durch IgG und IgA
- Antikörper binden an Toxine
  - ⇒ Toxine können nicht mehr an die Zelle binden
- Antikörper binden an Oberfläche von Bakterien/Viren
  - ⇒ Pathogen kann nicht an die Zelle andocken und infizieren



# Funktion von Antikörpern: antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (ADCP)

- Vermittelt v.a. durch IgG
- Antikörper binden an die Oberfläche des Pathogens (**Opsonierung**)
- Fc-Rezeptoren der phagozytierenden Zellen bindet an Antikörper
- Phagozytose
- Abtöten des Pathogens im Phagolysosom



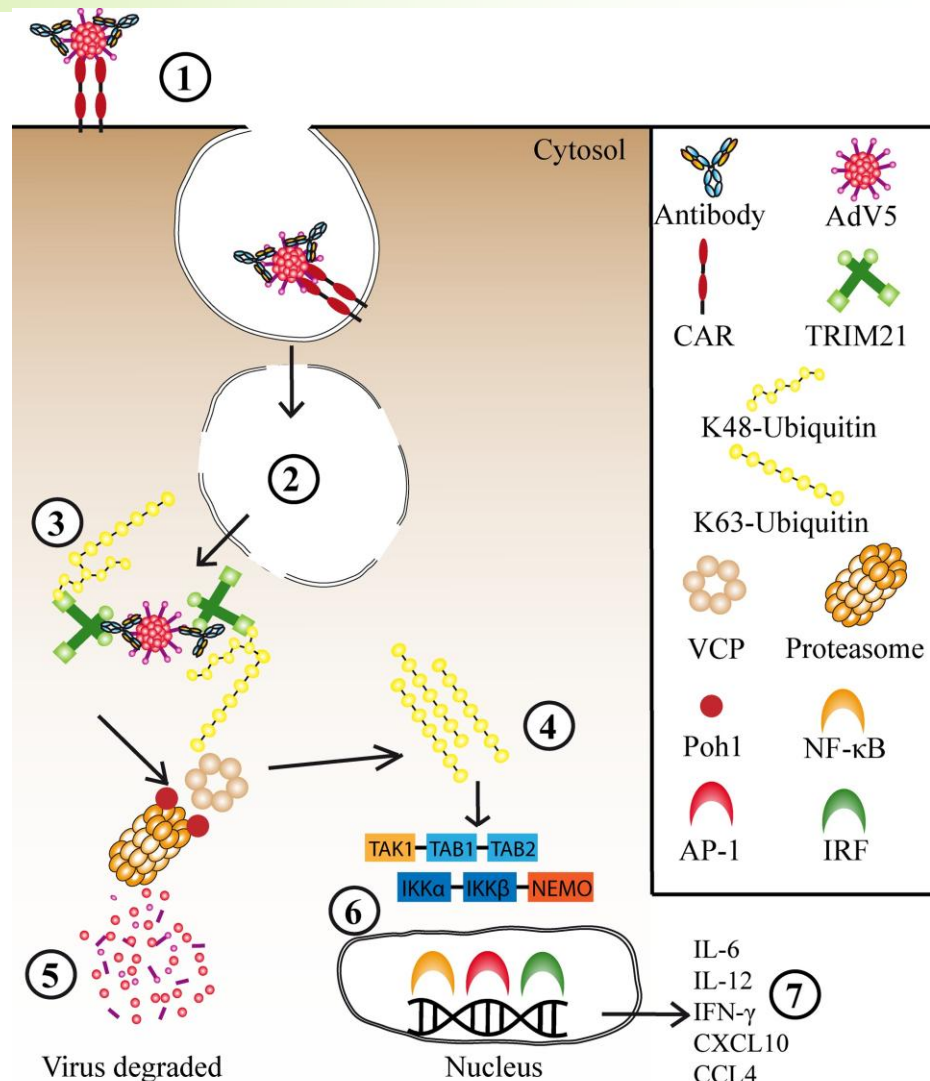
# Funktion von Antikörpern: intrazelluläre Antikörper-vermittelte Degradation (IAMD)

## Mechanismus:

- IgG bindet außerhalb der Zelle an unbehülltes Virion (1)
- Virion infiziert Wirtszelle über Endozytose und gelangt ins Cytosol (2)
- TRIMP21 (intrazellulärer Fc-Rezeptor) bindet im Zytosol an IgG (3)
- TRIMP21-IgG-Virus-Komplex wird modifiziert und zum Proteasom geleitet (5)
- Proteasom zerstört Virus durch Proteolyse (5)
- parallel werden Entzündungsgene angeschaltet (4, 6)

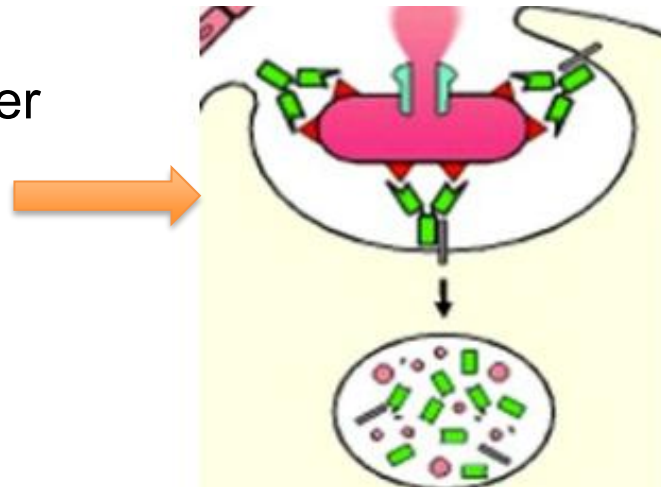
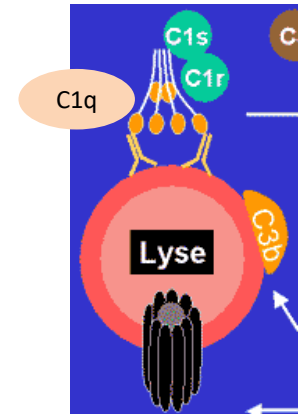
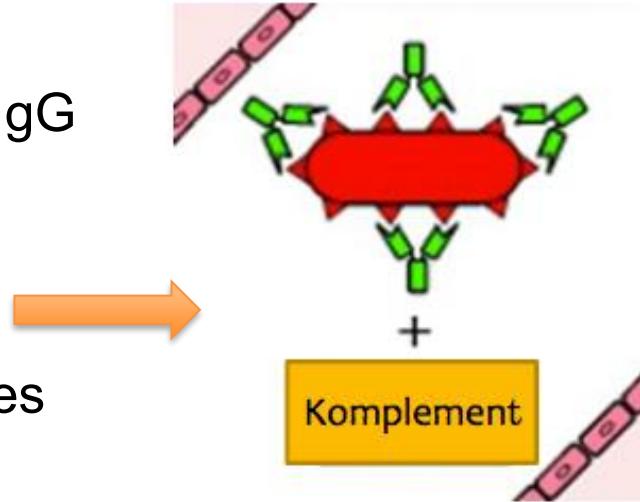
## Vorraussetzung für Erfolg:

Degradation des Virus erfolgt bevor Virusgene abgelesen werden



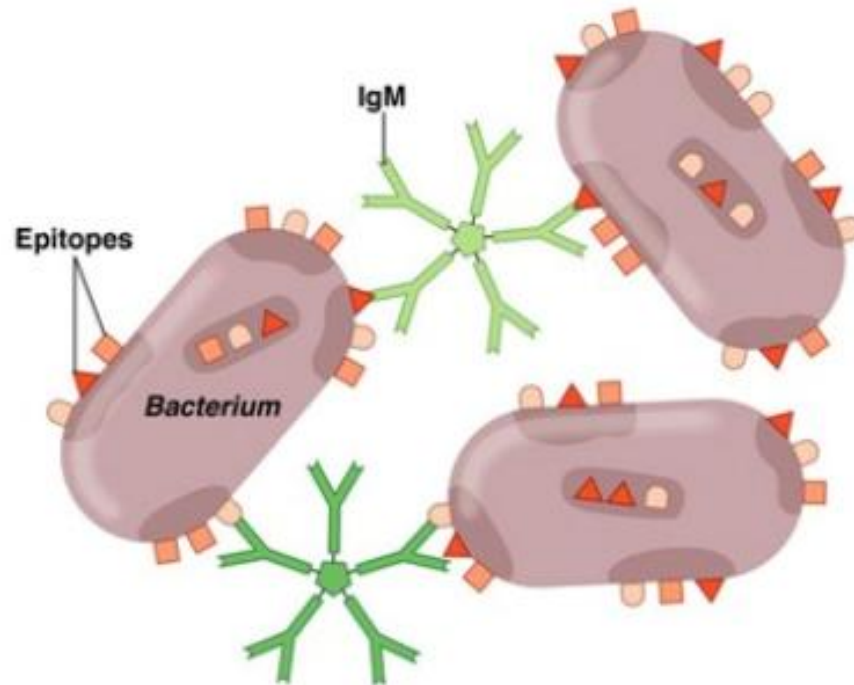
# Funktion von Antikörpern: Komplementaktivierung

- Vermittelt v.a. durch IgM und IgG
- Antikörper binden an die Oberfläche des Pathogens  
=> Aktivierung der Proteine des Komplementsystems  
=> Poren in Bakterienmembran
- Anlocken von Phagozyten über Komplementrezeptoren



# Funktion von Antikörpern: Agglutination

- Vermittelt v.a. durch IgM
- Vernetzung benachbarter Bakterien / Viren / löslicher Antigene  
⇒ Verklumpung zu Immunkomplexen  
⇒ Komplementrezeptoren auf Erythrozyten transportieren zur weiteren Phagozytose Komplexe zur Milz, Leber, etc.

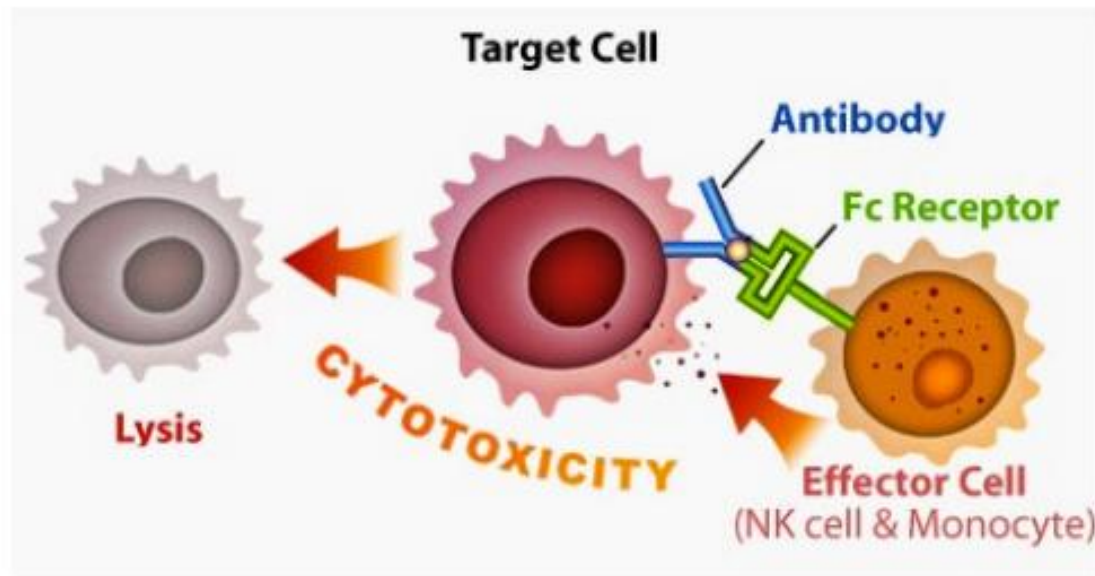


Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Figure 19.5

# Funktion von Antikörpern: Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC)

- Vor allem durch IgG vermittelt
- Bindung von Antikörpern an Fc-Rezeptoren auf Immunzelle  
=> Freisetzung von zytotoxischem Granula (z.B. Perforine)

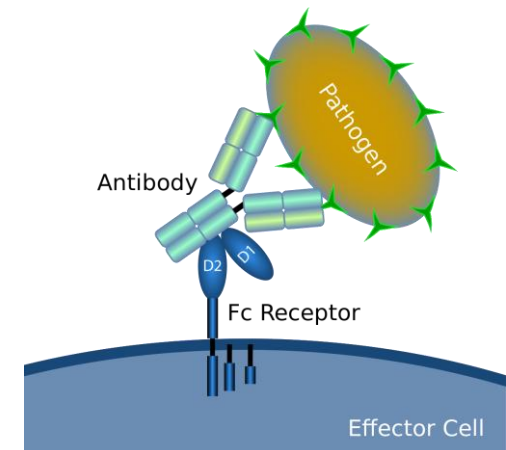


# Fc-Rezeptoren

- Verbinden die Antigen-spezifität mit den Effektormechanismen der angeborenen Immunität
- Fc-Rezeptoren passen zur schweren Kette ( $Fc\gamma$ ,  $Fc\alpha$ ,...)
- Quervernetzung der Fc-Rezeptoren auf einer Zelle bewirkt deren Aktivierung

## Immunregulation durch Fc-Rezeptoren:

- Freisetzung von Zytokinen
- ADCP (Phagozytose)
- ADCC (Cytotoxizität)
- Fc-Rezeptoren spielen keine Rolle bei der Komplementaktivierung (aber der Fc-Teil der AK)



# Zusammenfassung: Funktionen von Antikörpern

1. **Neutralisierung** und **Agglutination** von Toxinen und Bakterien  
(verhindert Bindung von Pathogenen oder Toxinen an Zellen)
2. **Opsonisierung** (Erleichterung der Phagozytose, Fc-Teil des AK wird von Immunzellen erkannt) => **ADCP**
3. Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (**ADCC**)  
(v.a. NK-Zellen)
4. intrazelluläre antikörpervermittelte Degradation (**IDMD**)
5. **Komplementaktivierung**  
=> MAC, Phagozytose

# Exkurs: Effektorfunktionen der Antikörper

IgG-Subklassen (Allotypen)

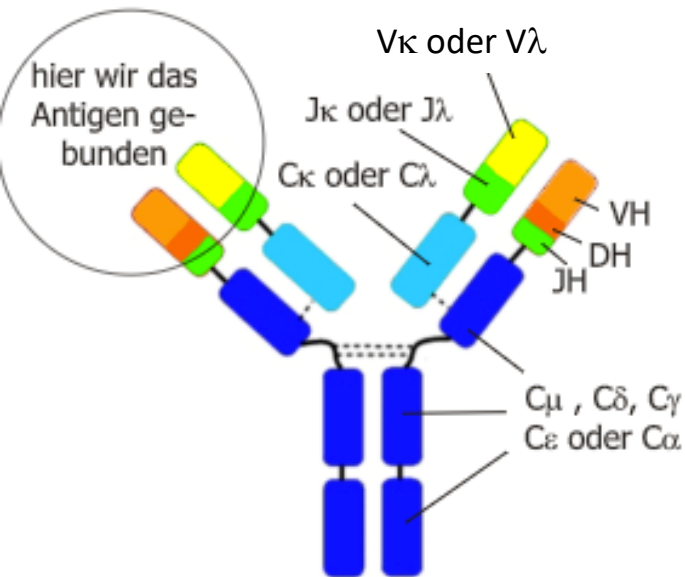
| Funktion                                             | IgM  | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgA | IgE  |
|------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|-----|------|
| Neutralisierung                                      | +    | ++   | ++   | ++   | ++   |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

# Antikörper

## - 2 -

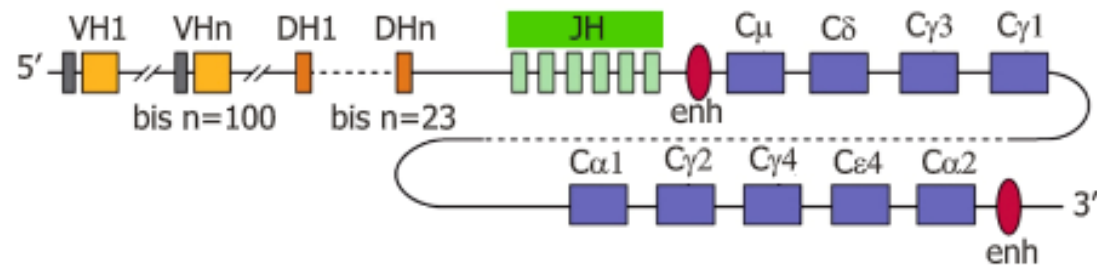
Prof. Iris Augustin

# Genomische Organisation der Antikörper

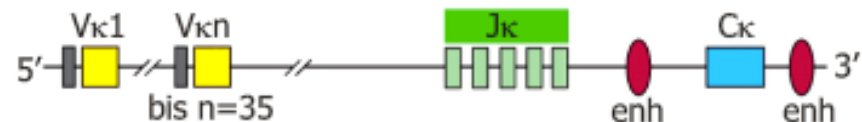


V - variabel  
D - diversity  
J - joining  
C - constant

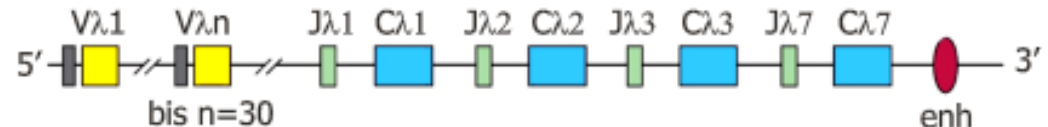
Schwere Kette: H Kette (1250kb; Chrom.14)



Leichte Kette: κ Kette (1820kb; Chrom.2)



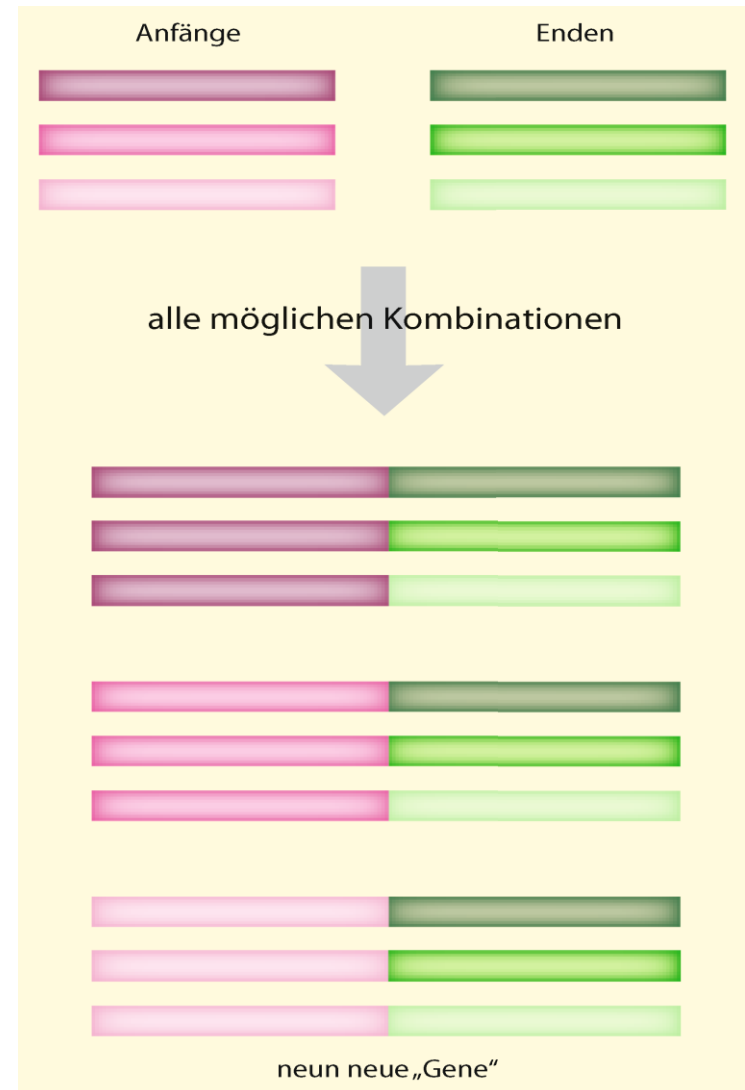
Leichte Kette: λ Kette (1050kb; Chrom.22)



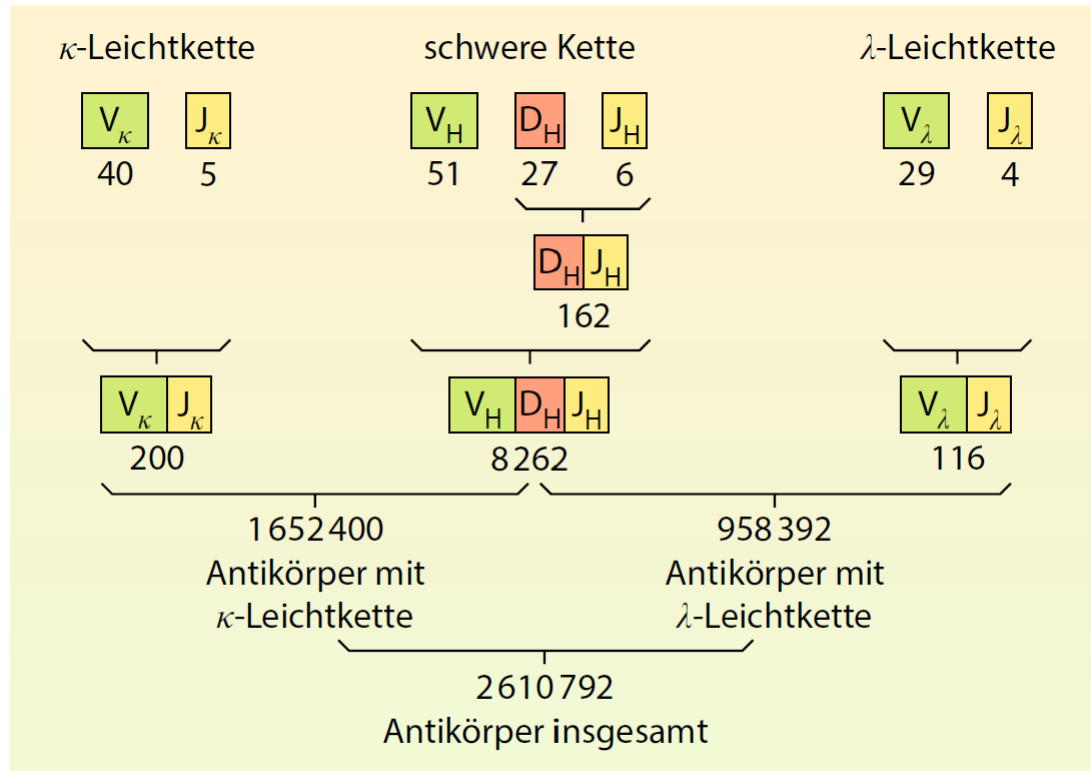
# Genetische Grundlage der Antikörper-und T-Zellrezeptor Diversität

Vielfalt der Antikörper-Spezifitäten durch:

- **Shuffling** (Umlagerung) und Wiedereinbringen von Genabschnitten



# V(D)J-Kombinationen



■ Abb. 6.8 Anzahl der möglichen V(D)J-Kombinationen bei Antikörpern.

Aber es können Milliarden verschiedener Antigene erkannt werden  
=> weitere Mechanismen

# Somatische Rekombination am Beispiel der schweren Ig-Kette (im Knochenmark)

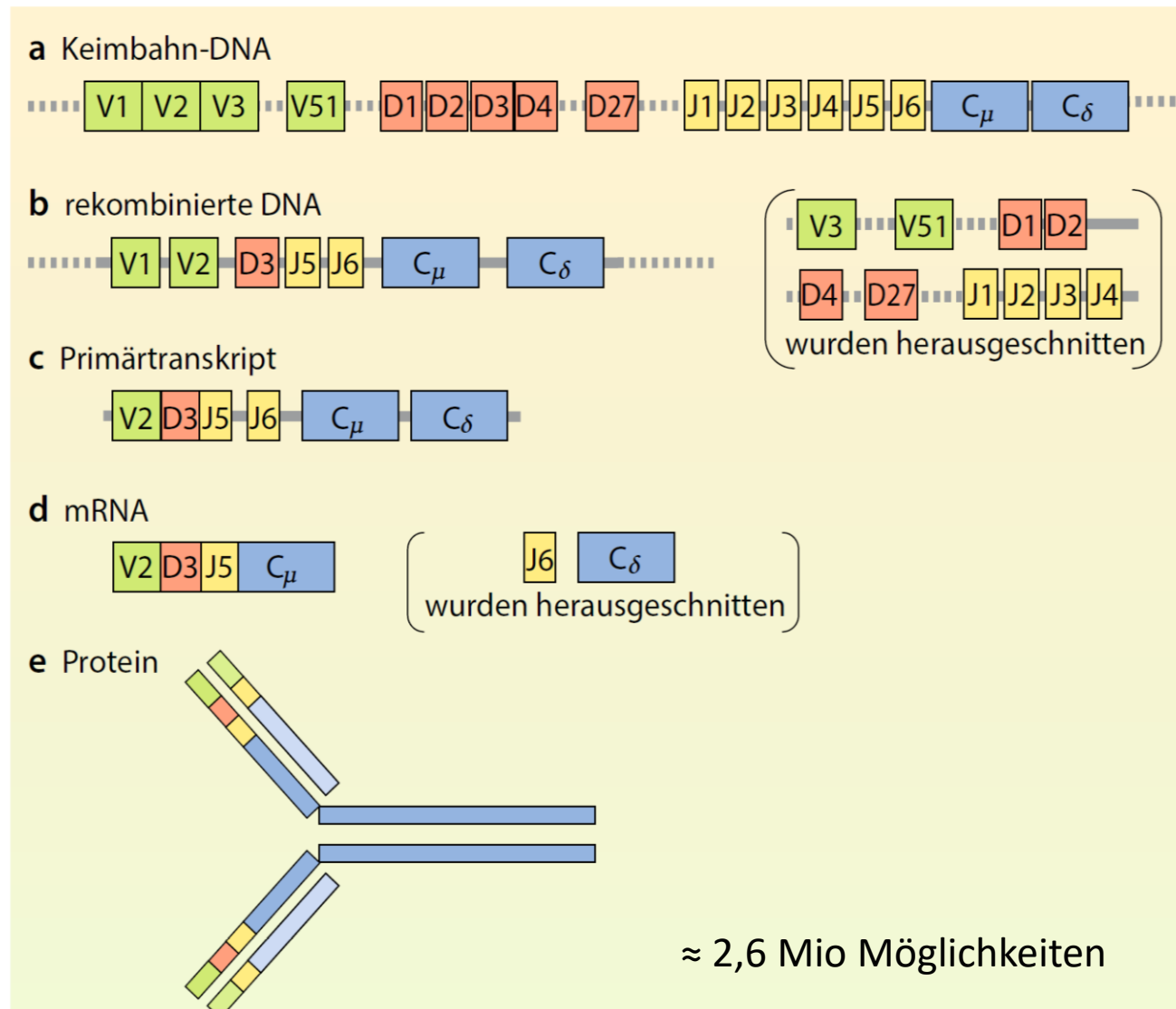
## 1. V(D)J-Rekombination

- mittels RAG-1 /- 2 Enzymen  
(arbeitet ungenau  
=> höhere Vielfalt)
- RAG (*recombination activating gene*)  
=> nur in B- und T-Zellen exprimiert

## 2. Spleißen

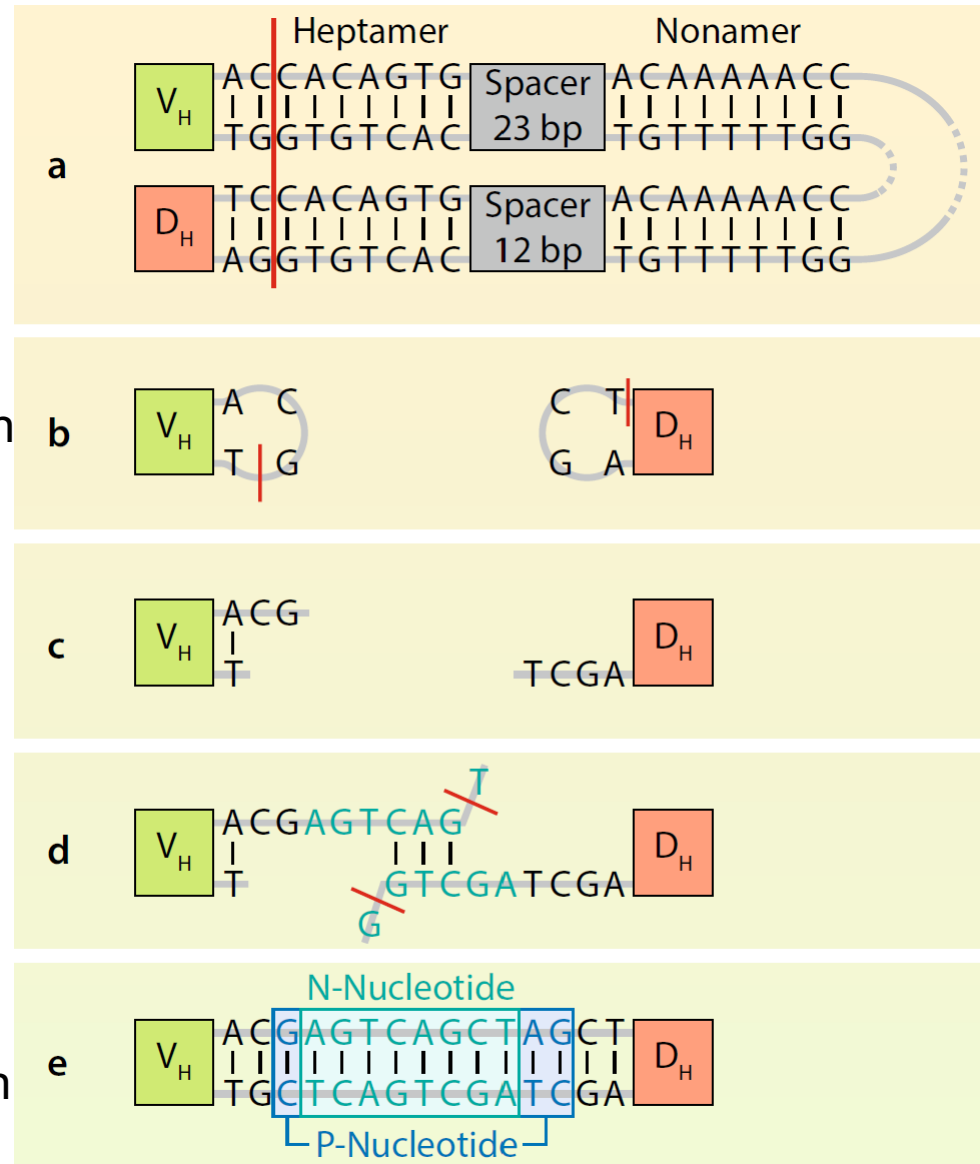
## 3. Allel-Ausschluss

damit nur ein BCR  
exprimiert wird



# Mechanismen der Steigerung der Antigenrezeptorvielfalt: Einfügen von Nukleotiden

- Rekombinationselemente (Heptamer, Nonamer) lagern sich zusammen
- beliebige Spaltung durch **RAG-Proteine**
- Ausbildung von Haarnadelstrukturen
- Öffnung der Haarnadelstrukturen
- Ergänzung beliebiger Nukleotide durch Terminale Desoxyribonukleotidtransferase (TdT)
- Zufällige Anlagerung der losen Enden und Auffüllen mit Nukleotiden (lose Enden werden abgespalten)



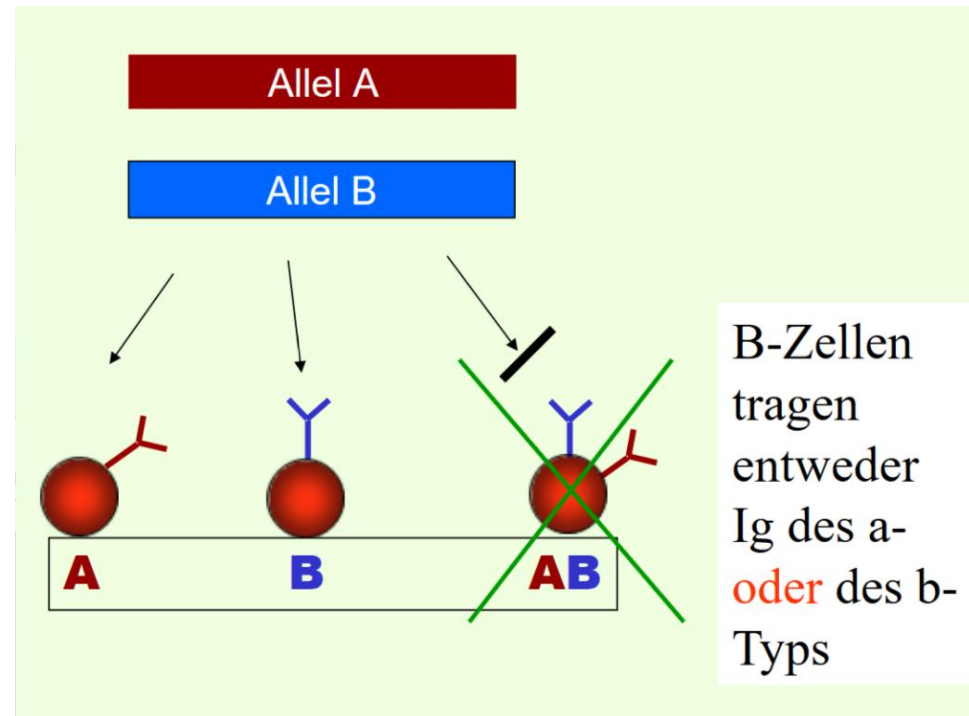
# Allel- und Isotypenausschluss

## Allelausschluss:

- immer nur ein Allel wird exprimiert
- gilt für schwere und leichte Kette
- hängt vom Zufall ab

## Isotyp-(Klassen-) ausschluss:

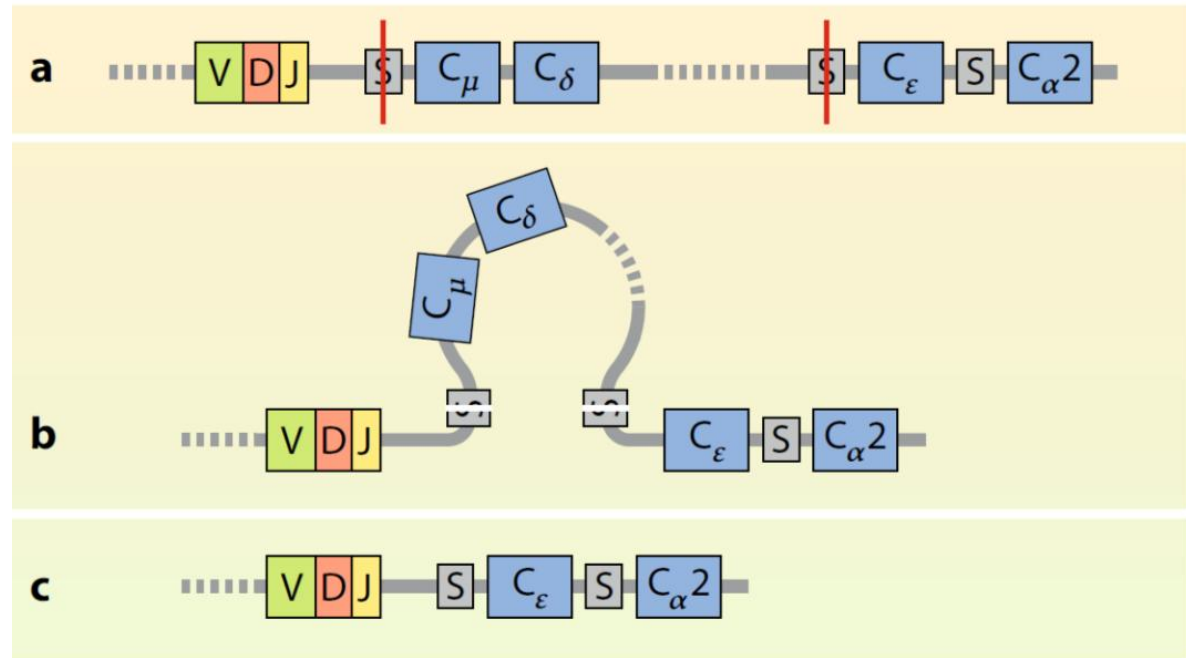
- nur Locus  $\kappa$  oder  $\lambda$  wird exprimiert
- feste Präferenz welcher Locus zuerst umgeordnet wird (meist erst  $\kappa$  dann  $\lambda$ )



# Immunglobulin Klassenwechsel (Lymphknoten, Milz)

Austausch der konstanten Region der schweren Kette (Paratop bleibt unverändert)

- Doppelstrangbrüche in den S(switch)-Regionen (AID-vermittelt)
- Ligation der Enden
- Mittelstück geht verloren  
→ Klassenwechsel  
irreversibel



# Affinitätsreifung der Spezifität des BCR durch somatische Hypermuation (im Lymphknoten, Milz)

1. Punktmutationen im Bereich der hypervariablen Regionen der Immunglobuline

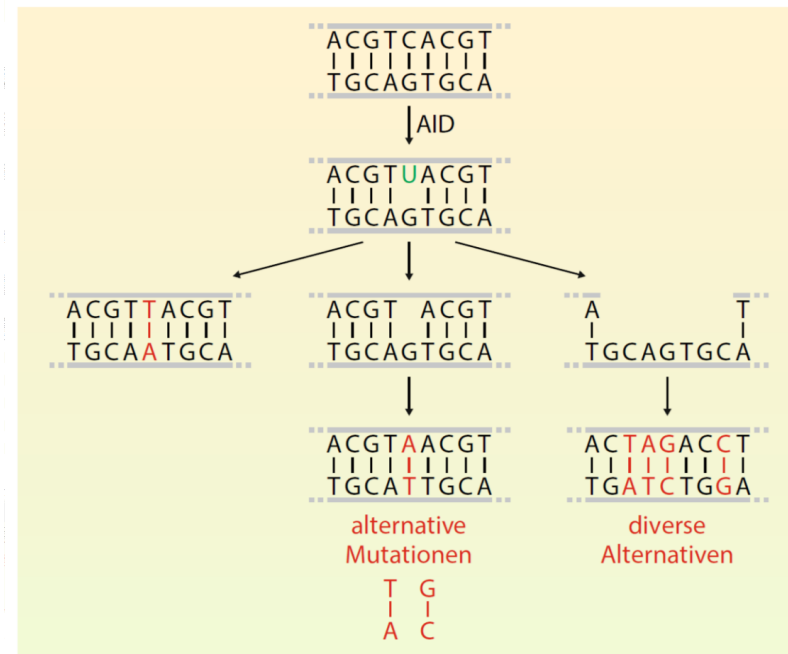
2. Prüfung des BCR mit Antigen:

- keine/geringe Antigenerkennung  
=> B-Zelle stirbt (**negative Selektion**)
- hohe Antigenerkennung + costimulierende Moleküle + T-Zell-Stimulation

=> B-Zelle teilt sich (**positive Selektion**)

=> Differenzierung zu Plasmazelle oder Gedächtniszelle mit Klassenwechsel / Isotypwechsel (betrifft konstante Region des Ig)

=> IgG, IgA, IgE



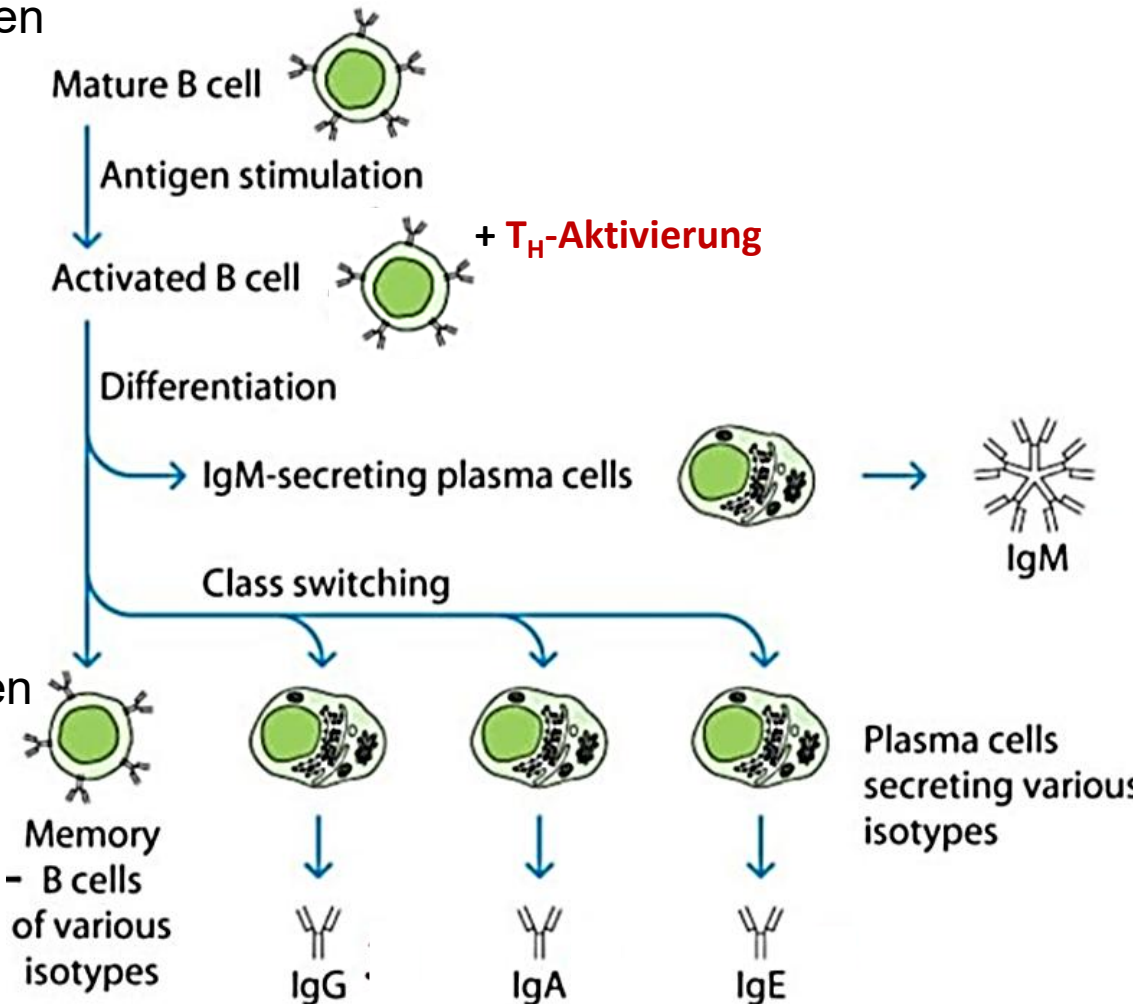
Enzym AID (*activation-induced cytidine deaminase*): wandelt Cytidine in durch Desaminierung in Uracil um.  
(B-Zell spezifisch)

# Vergleich

|                          | Isotypenwechsel                           | V(D)J-Rekombination                                                                      |
|--------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mechanismus?             | SwiH-<br>Erkennungssequenzen<br>Enzym AID | Heptamer-Spacer-<br>Nonamer<br>Enzyme Rec1, Rec2                                         |
| Zufällig oder gerichtet? | gerichtet                                 | zufällig                                                                                 |
| Wann?                    | Nach Antigenstimulation                   | Während der B-Zell-<br>Entwicklung im<br>Knochenmark                                     |
| Erfolg?                  | Immer produktiv                           | Selektion notwendig<br>(nicht funktionale,<br>trunkierte Ketten werden<br>ausselektiert) |

# B-Zelle-Differenzierung

- Jede reife B-Zelle exprimiert einen individuellen Antikörper (**Spezifität**)
- Erfolgreiche Antigen-Antikörper Bindung und  $T_H$ -Aktivierung => **Aktivierung der B-Zellen** und Proliferation (pos. Selektion)
- Differenzierung zu **Plasmazelle** => IgM-Antiköpertiter steigt
- **Affinitätsreifung** (Punktmutationen der hypervariablen Regionen)
- **Klassenwechsel** und Differenzierung zu **Gedächtniszelle** (lange Lebensdauer, Basis für Impfstoffe) und Plasmazelle



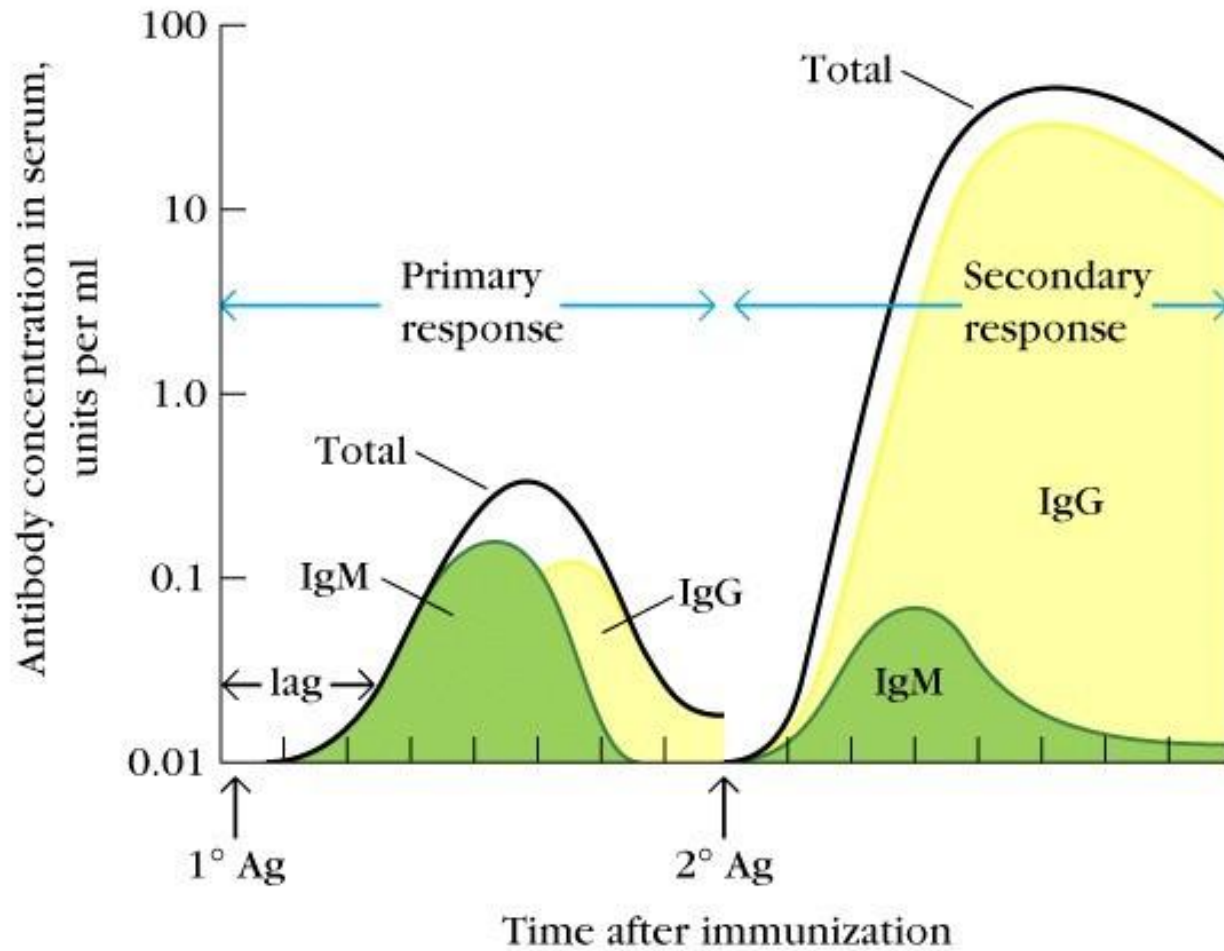
■ Abb. 6.12 Somatische Rekombination beim Immunglobulinklassenwechsel. Dargestellt ist der Klassenwechsel von IgM/D zu IgE. a) Zunächst

# Zusammenfassung: Grundlagen B-Zell-Diversität

- **Somatische Rekombination (V(D)J)** (=> variable Region)
- **Somatische Hypermutation** (zufällig) in den Keimzentren der sekundären lymphatischen Organe (=> nur variable Region)  
=> **Affinitätsreifung**
- **Isotypen-Klassenwechsel** (=> konstante Region), sek. Lymph. Organe
  - Jede AK-Produktion beginnt mit IgM
  - Ag-erkennende Elemente (V(D)J-rekombinierte Elemente) der schweren und leichten Kette bleiben unverändert
  - konstante (Effektor-) Region der schweren Kette wird gewechselt
  - Isotyp der leichten Kette kann von  $\kappa$  nach  $\lambda$  gewechselt werden, wenn keine funktionsfähige  $\kappa$ -Kette gebildet wird
  - durch Umlagerung von Gensegmenten („looping out“) werden Sequenzen herausgeschnitten und neu verbunden
  - es können mehrere Umlagerungen auf einander folgen

=> jeder Antikörper hat eine Spezifität (-> Antigen) und einen Isotyp der schweren Kette (IgM, IgG,...)

# Primäre und sekundäre Immunantwort



# Primäre und sekundäre Immunantwort (Antikörperkonzentration im Serum)

## **Primäre Immunantwort**

- Lag-Phase nach initialem Pathogenkontakt
- geringer Antikörpertiter, der mit der Zeit abfällt
- Serologischer Nachweis: viel IgM, wenig IgG

## **Sekundäre Immunantwort**

- Voraussetzung: gleiches Antigen
- verkürzte Lag-Phase
- hoher Antikörpertiter, der länger erhöht bleibt
- Serologischer Nachweis: viel IgG (affinitätsgereift), wenig IgM

# Immunologisches Gedächtnis

- Sekundärreaktion nach wiederholtem Antigenkontakt:  
schnellere und effektivere Immunantwort als Primärantwort
- T- und B-Gedächtniszellenzahlen sind ca. 4 Wochen nach Infektion  
am höchsten und bleibt über Jahre konstant
- Grundlage der Immunität → Anwendung bei Impfungen
- Unterscheidung der T-Gedächtniszellen aufgrund der  
Cytokinrezeptorexpression:
  - *effektor memory* T-Zellen
  - *central memory* T-Zellen