

IM-F4 - B celle respons, antistofstruktur og funktion – Henrik Ditzel

B lymfocyt responset mod fremmede antigener (herunder det T celle afhængige og det T celle uafhængige respons) vil blive gennemgået med speciel fokus på immunglobulin molekylets struktur og funktion. De forskellige immunglobulinklasser (IgG, IgM, IgA, IgD og IgE) og deres funktion vil blive diskuteret såvel som antistof molekylets forskellige domainer, Endvidere vil begreber som specificitet, diversitet og affinitetsmaturering blive gennemgået. Den hypervariable region, der er den del af antistof molekylet der interagerer med antigen, vil blive diskuteret, såvel som begreber som lineære og konformationelle epitoper, og multivalente antigener. Endvidere begreber som naturlige antistoffer

Anbefalet lit.: Abbas et al.: Cell. Mol. Immunol., kap. 4 (75-77, 80-96).

Kap 4 Antibodies and Antigen

Antistoffer er cirkulerende proteiner der er produceret i organismen i respons til fremmede strukturer kendt som antigener. De er primære mediatorer for det humoral immunsystem mod alle slags mikroorganismer. Antistoffer, MHC molekyler og T-celle antigen receptorer er 3 klasser af molekyler der bliver brugt i det adaptive immunsystem til at genkende antigener. Antistoffer kan diskriminere mellem flere forskellige mikroorganismer og har højt affinitet til deres epitoper.

Antistoffer kan eksistere i 2 former:

- Membran-bundne antistoffer på B-lymfocytter og fungerer som antigen receptorer og initierer en humoral immunrespons.
- Secernerede antistoffer der cirkulerer i cirkulation, vævet og mucosale overflader og binder sig til antigener, neutraliserer toxiner og forhindrer entre og binding af patogener.

I den effektor fase af humoral immunitet binder de antistoffer sig til antigener og trigger forskellige effektor mekanismer, der eliminerer antigener. Eliminationen af mikroorganismer kræver interaktion med andre komponenter af immunsystemet såsom komplementsystemet og fagocytter og eosinofile.

Af effektor mekanismer kan der nævnes følgende:

- Neutralisering af mikroorganismer eller toxiner
- Aktivering af komplementsystemet
- Opsonisering af patogener og øgning af fagocytose
- Antistof-afhængige celle-medieret cytotoxicitet
- Medierer hypersensitivitet, hvor de trigger mastcelle aktivering

Antistof respons forekommer i lymfoidt væv f.eks. milten, lymfeknuder og mucosal lymfoidt væv, mens langlevet antistof-producerende plasma celler findes i knoglemarven.

En rask mand på 70 kg producerer ca. 2-3 g antistoffer om dagen, hvor 2/3 del af dem er IgA, der er produceret af aktiverede B-celler og plasma celler i væggen af gastrointestinalkanalen og respiratorisk veje og bliver aktivt transporteret i lumen.

Den mest almindelige antistof er IgG, er fundet i serum og har en levetid på ca. 3 uger.

Alle antistoffer har samme basis struktur, men viser en del variation i den region, hvor de binder antigener. Man mener at der findes mere end 10^9 forskellige antistoffer, hver med sin egen unikke aminosyre sekvens i deres antigen-bindende site. Selve effektor funktion og kemiske egenskaber er associeret med non-antigen-bindende regioner, der udviser kun få variationer blandt forskellige antistoffer.

Antistoffer består af 2 tungkæder og 2 letkæder. Begge kæder indeholder en serie af gentagne homologe units med hver 110 aminosyrer enheder i længden, der folder i globulære motif kaldes Ig domain. En Ig domain indeholder 2 lag af β -sheets med 3-5 strenge af antiparallele polypeptidkæder. De 2 lag er holdt sammen af disulfid-binding. Hver β -sheets har kontakt med et loop, hvor aminosyrer i nogle loop er kritiske for antigen genkendelse.

Begge tungkæder og letkæder består af amino-terminal variable (V) region, der deltager i antigen genkendelse og carboxy-terminal konstant (C) region, der medierer forskellige effektor funktioner, afhængigt af isotypen. I tungkæden består V region af en Ig domain, mens C region består af 3-4 Ig domain. En letkæde består af en V region Ig domain og en C region Ig domain. Hvert antistof har 2 bindingssteder.

Tung- og letkæder er kovalent lænket til hinanden via disulfidbindingen. Selve tungkæder er lænket sammen via disulfidbindingen.

Antistoffer kan deles i bestemte klasser og subklasser ud fra strukturer af deres tungkæder. Disse klasser kaldes også isotyper og nævnes IgA, IgD, IgE, IgG og IgM. IgG og IgA kan deles yderligere i subtyper til IgG1, IgG2, IgG3 og IgG4 og IgA1 og IgA2. Aminosyre sekvens i tungkæde i alle antistoffer fra en isotype vil altid være den samme, mens den vil være forskellig hvis antistoffer er fra en anden isotype.

Tungkæde C region har et Fc bindingssted for andre celler og plasma proteiner. F.eks. IgG der coater en mikroorganisme, binder sig til neutrofile eller makrofager via sit Fc bindingssted. IgE kan binde sig til mastceller med deres Fc bindingsstedet, fordi mastceller udtrykker IgE specifik FcRs.

Effektor funktioner af antistoffer er kun initieret, hvis antistoffer har bundet antigener og er ikke frie Ig.