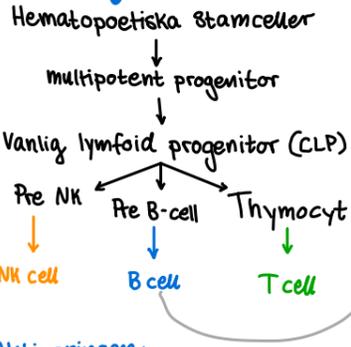


Immunologi: Antikroppar, B-celler, Immunologiskt minne

Bildning av B-celler



olika proteiner är aktiva under olika faser

Mognad sker i benmärgen för några B-celler

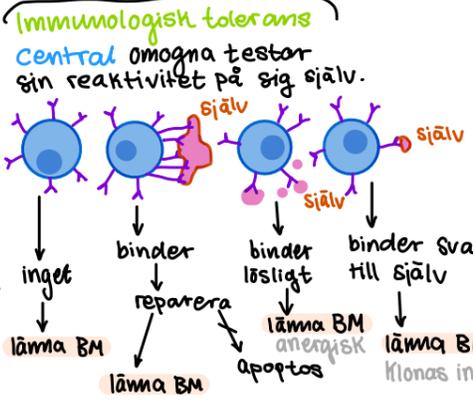
Tunga kedja bestäms: V_DJ rearrangering
Lätt kedja: V_J rearrangering, antingen λ eller κ
ex. proteiner som står för mognaden: RAG 1/2, TdT, CD19, BP-1, Kit

Kedjor till BCR som sitter på membranet = mogen B-cell

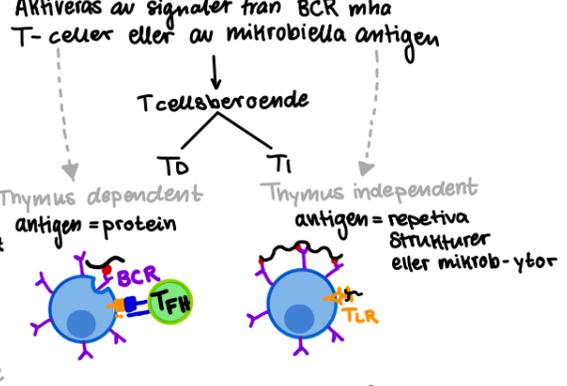
restörande mognad i folliklar när de får överlevnadssignaler

BCR: endast en typ uttrycks trots att två olika alleler finns = allelic exklusion

perifer, samma test men i mjälten. klarar → fortsatt mognad



Aktivering av B-cell



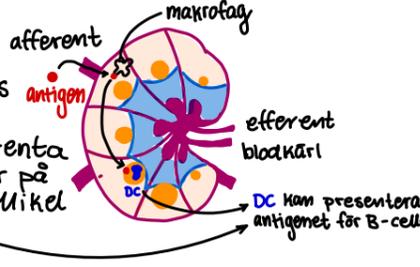
Aktiveringen:

- 1 Antigen specifik B-celler binder till virus - Ig receptor
B-cellen kan presentera antigenet mha endocytos = MHC-II
B-cellen och makrofager presenterar nu samma virus
 - 2 En aktiv CD4⁺ T_H-cell identifierar B-cellerna och aktiverar de
- cell som är specifik för samma virus
- antikropsvar mot det virus som initialt stimulerade CD4T-cellen

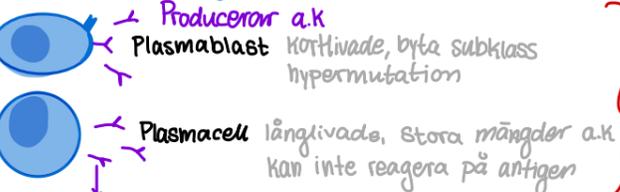
- 1 * Överlevnad → Bcl-2, NFAT, NFκB, AP-1
- 2 * Proliferering → STAT3
- 3 * Differentiering → STAT3
- 4 * Isotype switch → olika cytokiner beroende på mål...

B-celler i SLO lymfkörtlar

Antigen markerade för fagocytos presenteras för B-celler i lymfkörtlar.
Opsonierade antigen tar sig in via afferenta och binder till komplement receptorer på makrofager som sedan tar sig till follikel och överlämnar antigenet till DC



Diffrentiering av B-celler

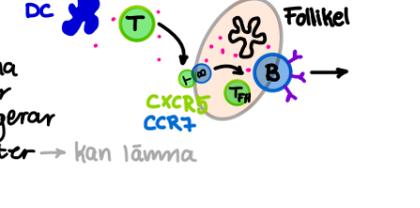


Germinala center

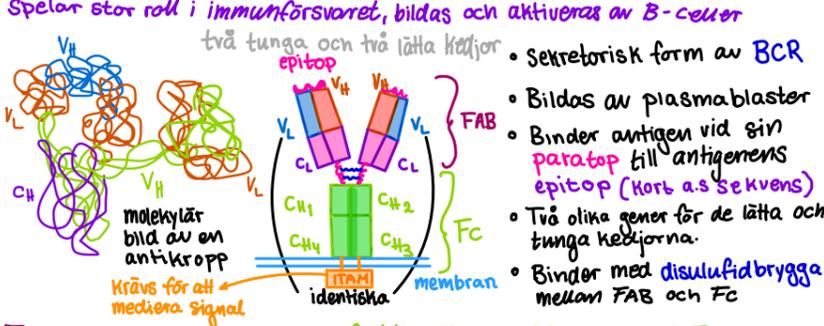
- 1 Naiva B-celler tar sig till lymfnoder med blodet
 2. cytokiner utsöndras från T_{FH}
 3. vissa B-celler prolifererar och bildar gc
- Funktion: celldöd, somatisk hypermutation, klassbyte

B-celler i SLO mjälten

Aktiva B&T celler tar sig till ytan precis utanför follikulerna = gränsskikt. B-cellerna inducra CCR7 och T-celler CXCR5, de tar sig in i folliklen. T och B cellerna interagerar → B-cellerna differentierar till plasmablast → kan lämna → T-cellerna blir T_{FH}



Antikroppars struktur



C = konstant domän V = variabel domän
Båda är formade som tunnor, antiparallella och två lager av β-sheets.
= Ig-fold

disulfidbrygga

Antikroppar binder till Ig-fold.
Beroende på V_H och V_L kombinationen avgör hur inbindningsdomänen (paratop) ser ut.
Kräver bra passform

Det finns olika krafter som skapar igenkänning av antigen till a.k svaga

Antikroppars genetik och diversitet

Generna som kodar för antikroppar är inte färdiga, de består av ett antal gensegment. När B-cellen mognar i BM sker genbyggnadsprocessen → som är slumpmässig - stor diversitet

Regivering: • Var klivningen sker • Polyadenylering • splicing

Variabla domänen består av: 2 β sheet med nio β strands och tre hypervariabla loopor som kodas av variabla exon regioner

1 2 1 3 4 2 5 6 7 8 3 9
CDR1 CDR2 CDR3

V gen segment
Bildas av både V & J segment
variabilitet

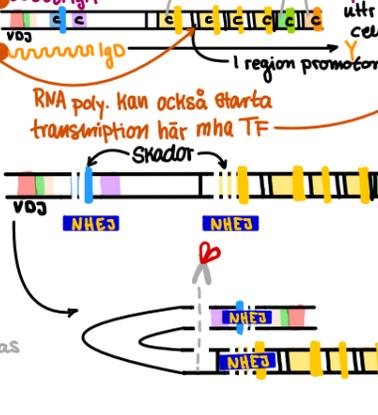
Antikropsklasser: finns för att kunna bryta ned med olika mekanismer



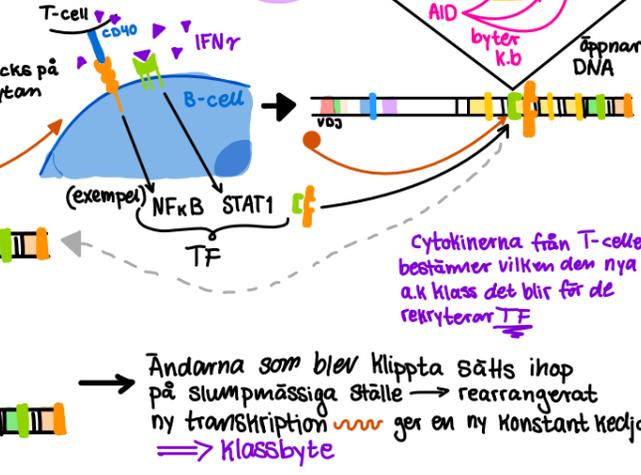
Diversitet

- drivs av
- * Kombinatorisk diversitet
 - * Rearrangering
 - * Kombinatorisk parning av H och L
 - * Somatisk hypermutation
- På en B-cell bildas först IgM evolutionärt fördelat ut. Sedan kan klassbyten ske. IgG1 & IgG3 har många funktioner

Klassbyte

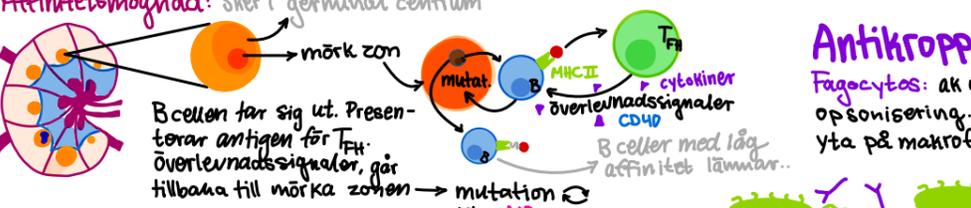


10¹¹ olika varianter antikroppar



Somatisk hypermutation

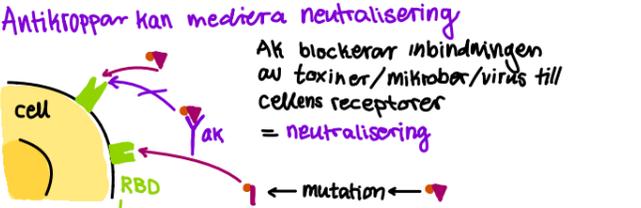
⇒ för ökad affinitet till en antigen
CDR = complementarity-determining region är looparna där inbindningen sker. Punktmutationer kan öka affiniteten.
CDR3 genomgår flest mutationer (ligger mellan V och J regioner)
Efter varje svor på en antigen ökar a.k affinitet till antigenet = sker mutationer



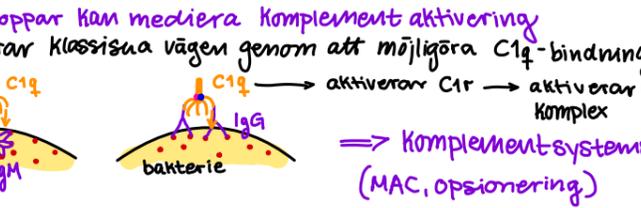
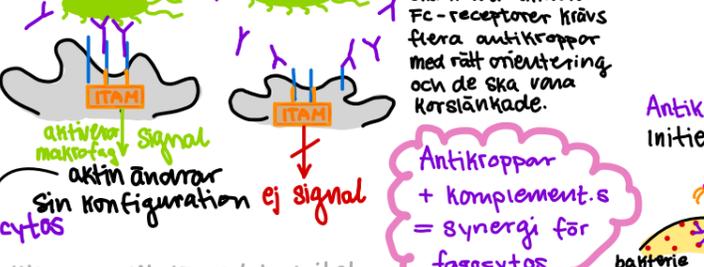
Antikroppars funktion

Fagocytos: a.k underlättar fagocytos med opsonisering. De kan stimulera fc-receptorernas yta på makrofager, a.k effektiviserar.

För att fria antikropp ska kunna aktivera Fc-receptorer krävs flera antikroppar med rätt orientering och de ska vara korslänkade.

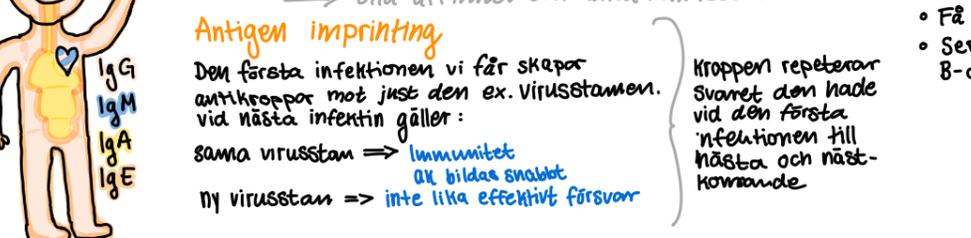


Agglutnering = klumpar inop mikrober mha antikrops medierad korslänkning av antikroppar i dimmer



Antikroppar kan mediera NET's

DNA skjuts ut från neutrofiler för att döda och fånga in mikrober
A.k stimulerar NET
Distribution av a.k
A.k mängden minskar inte. T-celler minskar långsamt.
B-minnesceller genereras när nya antigen exponeras.
kan gå till germinalt centrum för mutation ⇒ öka affinitet och antal minnesceller



Vaccin

- Efterlikna skyddet man får efter en infektion
 - Få a.k
 - Serologiskt minne genom B-celler → långlivat
- Konjugatvaccin
* Utnyttjar kopplad igenkänning mellan T och B celler
Kohhydrat från bakteriens kapsel kopplas till ett protein
- Attenuerande vaccin
* Ger serologiskt minne och T-cellsminne
Försvagade mikrober
- mRNA vaccin
* Ger god immunitet virus mRNA
- Influensa vaccin
* uppdateras varje säsong

Avslutning av immunrespon

- T-effektorceller eliminerar i slutet av immunförsvaret
- Extrinsic pathway. Fas - FasL → apoptos
- Intrinsic pathway. nedreglering av IL2 & IL7 → minskad överlevnadssignal → apoptos