

Antikörper (Immunglobuline, Abk: **Ig**, **AK**) sind Glykoproteine, die in Wirbeltieren als Reaktion auf bestimmte eingedrungene Fremdstoffe, den Antigenen, gebildet werden. Sie dienen der Abwehr dieser Fremdstoffe. Als Antigene dabei fast ausschließlich Makromoleküle oder an Partikel gebundene Moleküle (z. B. Lipopolysaccharide von Bakterienoberflächen). Ein bestimmtes Antigen induziert in der Regel die Bildung nur weniger, ganz bestimmter, dazu passender Antikörper, die über spezifische, nicht-kovalente Bindung zumeist nur diesen Fremdstoff erkennen.

Dass auch verwandte Targets erkannt werden können, machte man sich früher beispielsweise bei der Pocken-

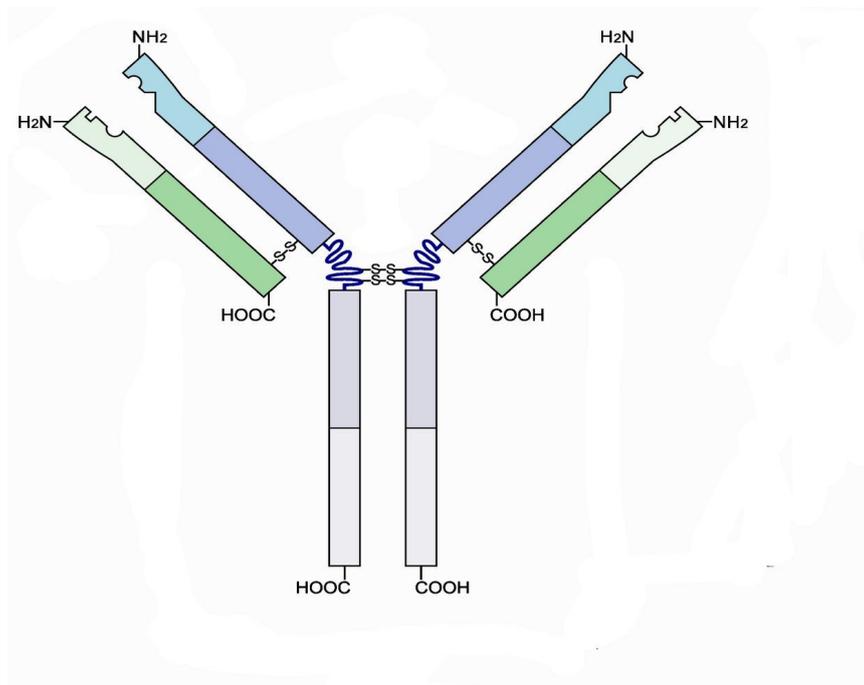
schutzimpfung zunutze: Die vom Körper gegen die harmlosen Kuhpockenviren gebildeten AK erkennen und bekämpfen auch humanpathogene Pockenviren. Die Konfrontation des Immunsystems mit Kuhpockenviren führt zur lang anhaltenden Immunität gegen Menschenpocken.

Antikörper werden von einer Klasse von weißen Blutzellen (Leukozyten), den **Plasmazellen**, sezerniert (abgesondert). Sie kommen im Blut und in der extrazellulären Flüssigkeit der Gewebe vor. Sie „erkennen“ meist nicht die gesamte Struktur des Antigens, sondern nur einen Teil desselben, die sogenannte antigene Determinante (**Epitop**). Die spezifische Antigenbindungsstelle des Antikörpers bezeichnet man als **Paratop**.

1. Bau von Antikörpern am Beispiel des IgG-Subtyps

1.1 Beschriften Sie anhand des Textes die unten stehende Abbildung mit den unterstrichenen Bezeichnungen.

IgG-Antikörper bestehen aus 2 identischen leichten Proteinketten und 2 identischen schweren Proteinketten. Die gegabelte Struktur wird über Disulfidbrücken zusammengehalten. Die leichten Ketten und diejenigen Teile der schweren Kette überhalb der Scharnierregion bilden zusammen die Fab-Region (engl. ‚antigen-binding fragment‘). Die obere Proteindomäne jeder Kette ist variabel, das heißt die Molekülstruktur hängt hier von dem Epitop ab, gegen die sich der AK richtet. Die vier variablen Domänen (in der Abbildung durch Striche abgetrennt) werden zusammen deshalb auch als variable Region bezeichnet. Der Name deutet darauf hin, dass auch innerhalb eines gegebenen Subtyps einer Tierart (z.B. rabbit IgG), es in diesem Bereich es zu großen strukturellen Unterschieden kommt, je nachdem welche Epitope angegriffen wird. Die beiden Gabelenden der IgG-Antikörper sind untereinander identisch und werden Paratope genannt. Hier werden die passende Epitope gebunden. Alle acht nicht-variable Domänen werden zusammen auch als konstante Region bezeichnet. Sie sind für einen gegebenen AK-Subtyp eines Wirtstiers (z.B., rabbit IgG) identisch. Die Bereiche unterhalb der Scharniere lassen sich durch ein Enzym abtrennen, ausfällen und kristallisieren. Deshalb spricht man auch von der Fc-Region (engl. ‚crystallisable fragment‘).



2. Die Klon-Selektion führt zur Produktion passender Antikörper in großen Mengen

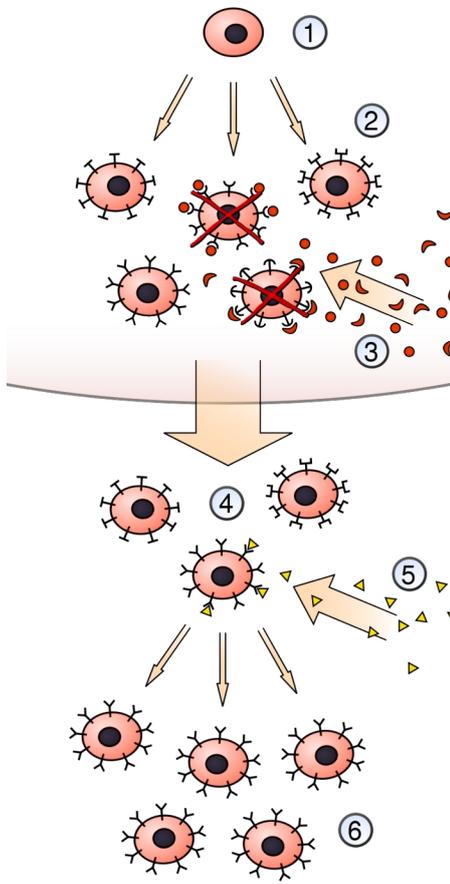
Bestimmte Immunzellen, sogenannte **B-Zellen** tragen membranständige Antikörper, die auch **B-Zell-Rezeptoren** genannt werden. Jede dieser B-Zellen trägt viele tausende solcher, exakt baugleichen Rezeptoren. Trifft eine B-Zelle mit ihren Rezeptoren auf das passende Epitop und bindet dieses, so kommt es zur Aktivierung. Die aktivierte B-Zelle beginnt sich zu teilen und bildet in mehreren Zellteilungsgenerationen sehr viele **Plasmazellen**. Alle diese Plasmazellen stammen letzten Endes von einer B-Zelle ab und sind genetisch untereinander absolut identisch. Man spricht deshalb auch von einem **B-Zellklon**. Die entstandenen Plasmazellen haben die Aufgabe ständig Antikörper zu produzieren und zu sezernieren die sich gegen das Epitop richten, dass zur Bindung und Aktivierung der B-Zelle geführt hat. Es werden letztlich also nur solche Antikörper produziert, die sich gegen Epitope auf tatsächlich vorhandene Antigen richten. Die Immunantwort ist also spezifisch, es werden die passenden Antikörper gegen das Antigen gebildet. Die produzierten Antikörper eines B-Zellklons sind

alle exakt identisch und richten sich alle gegen ein bestimmtes Epitop. Solche Antikörper werden auch **monoklonale Antikörper** genannt.

Die meisten natürlichen Antigene besitzen viele verschiedene Epitoparten, häufig sogar mehrere von jeder Sorte. So werden durch diese Antigene nicht nur eine B-Zelle aktiviert, sondern gleich viele B-Zellen, deren Rezeptoren gegen irgend eines der vorhandenen Epitope passt. Es entstehen viele B-Zellklone. Jeder B-Zellklon bildet Antikörper gegen ein Epitop des Antigens. Insgesamt entsteht bei einer solchen Immunantwort also ein Antikörpermischung, das in seiner Gesamtheit das Antigen angreift. Ein solches Gemisch heißt auch **polyklonaler Antikörper**. Ein polyklonaler AK gegen Hämoglobin richtet sich gegen alle Epitope des Hämoglobins. Die einzelnen Antikörper, die sich im Gemisch finden, unterscheiden sich in ihren Paratopregionen.

Den Sachverhalt, dass nur diejenigen B-Zellen zur Teilung angeregt werden, die sich gegen tatsächlich vorhandene Antigene/Epitope richten, wird auch **Klon-Selektion** genannt.

2.1 Hoppla! Da ist beim Copy-and-paste die deutsche Übersetzung verloren gegangen! Geben Sie anhand des englischen Textes eine sinnvolle stichwortartige Übersetzung.



Nano-Wörterbuch:

- stem cell: Stammzelle
- hematopoietic: blutbildend
- immature: unreif

Deutsche Übersetzung:

Clonal selection theory of lymphocytes: 1) A hematopoietic stem cell undergoes differentiation and genetic rearrangement to produce 2) immature lymphocytes with many different antigen receptors. Those that bind to 3) antigens from the body's own tissues are destroyed, while the rest mature into 4) inactive lymphocytes. Most of these never encounter a matching 5) foreign antigen, but those that do are activated and produce 6) many clones of themselves.

3. Wirkungsweisen von Antikörpern, Antigen-Antikörper-Bindung

Antikörper binden mit ihrer antigen-bindenden-Region „ihr“ Epitop *relativ* spezifisch, dem Schlüssel-Schloss-Prinzip folgend. Sezernierte Antikörper wirken durch verschiedene Mechanismen:

► Die einfachste ist die **Inaktivierung („Neutralisation“)** von Antigenen. Dadurch, dass ein *neutralisierender Antikörper* das Antigen bindet, wird dieses blockiert. Ein Zellgift kann beispielsweise seine toxische Wirkung nicht mehr entfalten, weil es durch die Bindung an das Ag inaktiviert wurde. Neutralisierende Antikörper gegen Viren verhindern, dass diese die nötigen Wechselwirkungen zum Eindringen in die Zielzellen eingehen können:

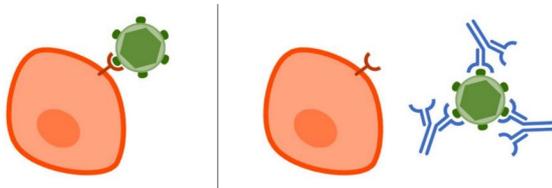
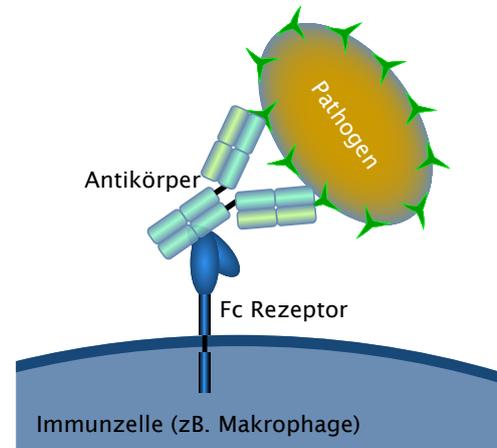


Abb. 3.1: Ein Neutralisierender AK unterbindet Wechselwirkungen. Quelle: wikimedia.commons Autor: xspareta

► Ein weiterer Mechanismus ist die **Opsonisierung** („lecker machen“), das Einhüllen von Krankheitserregern und Fremdpartikeln mit Antikörpern. Wenn ein Antikörper beispielsweise an ein Antigen bindet, das sich auf der Oberfläche eines Pathogens befindet, **markiert** er damit

gleichzeitig, denn die FC-Region des Antikörpers wird von Fresszellen (Makrophagen), und die Phagocytose eingeleitet. Auch andere Immunzellen besitzen die notwendigen Fc-Rezeptoren auf ihrer Zelloberfläche.



Quelle: wikimedia.commons Autor: Rehua

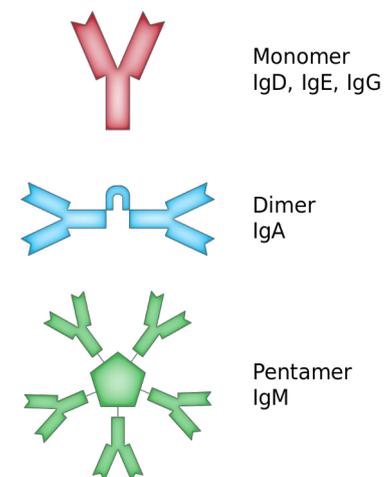
- Antikörper, die an körpereigene Zellen binden, können **natürliche Killerzellen** aktivieren, welche diese Zellen dann abtöten. Dieser Prozess wird auch als *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)* bezeichnet.
- Dadurch dass ein Antikörper mehrere Antigenbindungsstellen aufweist, kann es zur **Agglutination** kommen.

3.1: Die Epitop-Paratop-Bindung ist **nicht-kovalent**. Was für Auswirkungen hat dies?

4. Verschiedene Antikörpertypen

Beim Menschen und vielen anderen Wirbeltieren gibt es fünf verschiedene Klassen von Immunglobulinen. Die verschiedenen Klassen kommen in verschiedenen Kompartimenten des Körpers vor und haben unterschiedliche Aufgaben.

- IgA: Dimer, aber auch monomer. Ca. 15% der Ig. Wird in externe Körperflüssigkeiten (vor allem: Muttermilch) abgegeben. Aufnahme durch Mundschleimhaut und Darm möglich.
- IgD: Monomer. Weniger als 1% der Ig. Genaue Fkt. unbekannt. Kommt vor allem auf B-Lymphocyten vor.
- IgE: Monomer. <1% der Ig. Für zahlreiche allergische Reaktionen und Bekämpfung von Parasiten (z.B. Bandwürmer) verantwortlich. Kann an einige körpereigene Immun- und Blutzellen binden und so jahrelang im Körper zirkulieren.
- IgG: Monomer. Häufigster und wichtigster AK. 70 - 80% der Ig.
- IgM: Pentamer. Ca. 10% der Ig. Für die erste Immunantwort wichtig. Bekämpfen neben Pathogenen auch körpereigene Zellen (z.B. Krebszellen)



Quelle: <https://de.wikipedia.org> (Autor: M. Brändli)

Einige Wirbeltiere besitzen auch andere Immunglobulintypen. Besonders hervorzuheben sind hierbei die **IgY-Antikörper** (Yolk = Dotter) im Serum und vor allem im Dotter von Hühnereiern. Sie haben gegenüber IgG in der Bioanalytik einige Vorteile, doch davon später..... Nicht-Wirbeltiere, wie Insekten oder auch Pflanzen scheinen keine Antikörper zu bilden. Man kann aber gentechnisch Pflanzen mit Tier-DNA ausstatten und so Antikörper gewinnen (Stichwort: *Plantibody*, *plant* = engl. Pflanze)

Autoantikörper sind Antikörper, die gegen körpereigene Moleküle oder Strukturen (z.B. Zellrezeptoren) gebildet werden. So werden bei *Diabetes (Typ I)* durch das eigene Immunsystem die insulinproduzierenden Zellen abgetötet. Es handelt sich also um eine **Autoimmunerkrankung**.

Sekundärantikörper sind Antikörper die gegen andere Antikörper gerichtet sind. Alle anderen Antikörper, die sich gegen irgendwelche Antigene richten, werden als **Primärantikörper** bezeichnet. Bsp: Einem Kaninchen sind als Immunogen an proteinäre Träger gebundene Actinfragmente verabreicht worden. Das Kaninchen bildet daraufhin Antikörper gegen die Actinfragmente, die die Bezeichnung **rabbit anti-actin** bekommen (oder Kaninchen Anti-Actin).

Diese Primärantikörper wurden (meist nach Isolation oder auch als vollständiges Kaninchenserum) einem anderen Wirtstier, z.B. einer Maus, verabreicht. Die Maus bildet nun

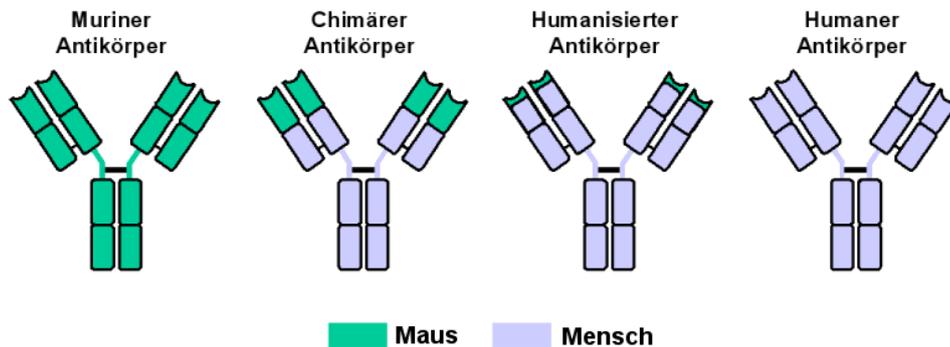
ihrerseits Antikörper gegen die Kaninchenantikörper. Diese Sekundärantikörper bekommen in unserem Fall die Bezeichnung **mouse anti-rabbit**.

Meist handelt es sich bei Sekundärantikörper um anti-IgG-Antikörper, d.h. sie richten sich gegen IgG-Primärantikörper.

Rekombinante Antikörper sind gentechnisch hergestellte Antikörper. Der Herstellungsprozess für rekombinante Proteine beinhaltet immer sowohl gentechnische (Herstellung des Produktionsorganismus) als auch biotechnologische (Fermentation) Elemente. Rekombinante Antikörper sind in der Regel **monoklonal** (Endung: „...**m**ab“). Man unterscheidet hier zwischen **chimären** (Endung: **-ximab**) und die **humanisierten** Antikörper (Endung: „-zumab“).

4.1 Richtet sich der oben gebildete mouse anti-rabbit Antikörper nur gegen anti-Actin-AK des Kaninchens oder auch gegen andere Kaninchen-AK? Begründen Sie!

4.2. Erklären Sie den Unterschied zwischen (voll)humanen, humanisierten, und murinen monoklonalen Antikörpern anhand folgender Abbildung.



Quelle: www.wikipedia.de, (Autor: CS99), Stichwort: Antikörper, verändert,