

Vragenlijst immunologie

1. Wat bepaalt er dat een antigeen immunostimulerend is p1-12
2. Beschrijf de ontogenie van de T cellen in de thymus begeleid met tekening van de histologische structuur A1 p55ev + weefsel p14ev
3. Beschrijf de immunologische structuur (met tekening) en functie van de milt p62 ev + weefsel p21 ev
4. Beschrijf met tekening de immunologische structuur en functie van de Bursa van Fabricius p57ev + weefsel p16
5. Bespreek de immunologische structuur (met tekening) en functie van de Peyerse platen p 58 + weefsel 23-24
6. Beschrijf de structuur (met tekening) en functie van de lymfeklier p59ev + weefsel p19ev + II25 diapedese
7. Bespreek de genetische lokalisatie en moleculaire structuur van de MHC moleculen (niet de antigeenpresentatie) H3 p37-54
8. Bespreek de antigeen presenterende cellen: soorten, distributie en werking. Interdigiterende dendrietcellen, B geheugencellen, macrofagen, MHC p37ev + p38,39 + teken P16
9. Bespreek de verwerking en presentatie van endogene en exogene antigenen p38+40 (achterkant)
10. Wat is het verschil tussen a) interdigiterende dendritische cellen en folliculair dendritische cellen? A) presenteren Ag b) houden Ag-As complexen vast voor memorie
11. Bespreek de integrine familie en hun functie A2: II 21 ev
12. Bespreek de verschillende Fc receptoren en hun rol p28-29
13. Bespreek de gevolgen van complementactivatie E: III8
14. Leg de alternatieve activatie van complement uit B2: III-3
15. Bespreek de klassieke activatieweg van complement B1:III-2
16. Hoe wordt complementactivatie onder controle gehouden D:III-6
17. Wat is het verschil tussen een primaire en secundaire immuunrespons? Zie bijgevoegd blad
18. Hoe wordt de enorme idiotyperediverteit bij antistoffen gevormd. Geef uitleg aan de hand van figuren? p21-25
19. Bespreek de functie van de verschillende isotypes bij antistoffen p13-15
20. Wat is affiniteitsmaturing van antistoffen p25 + p34+ pII-36
21. Bespreek met tekening de algemene structuur van immunoglobulines met hun functionele domeinen p10-12
22. Beschrijf met tekening de isotype omschakeling bij antistoffen p25-26 + nota's + IL4:II p41+45
23. Bespreek de structuur en functie van CD3 II-6
24. Bespreek de interactie van de CD4 Tcel met zijn doewitcel II-13:a)
25. Bespreek de verschillende helper T cellen II-13:a) nota's laatste blad H3
26. Bespreek de interactie van de cytotoxische T cel met zijn doelwitcel II-14 ev: b) + II-30:c2
27. Bespreek de genetische en moleculaire structuur van de T cel receptor. Geef uitleg aan de hand van figuren p50 ev
28. Bespreek de signaaltransductie via de T cel receptor II-11ev: C1
29. Bespreek de signaaltransductie van de B cel IIP6: Igalfa en beta
30. Hoe recirculeren geactiveerde Tcellen? Naieve komen in lymfeknoep, wordt geactiveerd door Ag alfa en verlaten lymfeknoep langs efferent lymfevat → ductus thoracicus → grote circulatie → infectieplaats zie ook fig en p30 Geactiveerde T cellen recirculeren niet meer, wna hebben geen L-selectine meer

31. Hoe recirculeren naieve Tcellen lymfocyten **II-25B circuleren in bloedbaan → via bloed binnen in lymfeknoepe → als ze niks herkennen via efferente lymfe → bloedbaan.**
32. Bespreek de rol van Cd4 en CD8 **boek p108 zie onder**
33. Bespreek a) natuurlijke killer cellen en b) killer cellen en leg hun werking uit aan de hand van tekening **a)E1:III7ev b) E2: III8-ev**
34. Bespreek de functie en werking van interferonen **II-44ev:B**
35. Bespreek de chemokines en hun werking **II-51ev:I**
36. Voor wat dienen JAK/STAT's? **II-52**
37. Voor wat dienen Fas ligand en TNF (II-48) en hoe werken die? **Zie onder IIp53**
38. Wat is het verschil tussen neutrofielen en macrofagen in hun werking **IIIp12 ev**
39. Bespreek de passieve maternale immuniteit bij de verschillende diersoorten **nota's p1+2 cursus III32ev**
40. Bespreek de soorten adjuvantia en hun werking
41. Hoe kan men immunologisch de vaccins indelen en waarom de indeling
42. Vergeet practicum niet is enkel schriftelijke vraag

CD4

Herkent MHC klasse II, nadat het peptide dat hierop is gepresenteert herkend werd door een CD4⁺ T cel (Thelper) en het versterkt dus de binding en het bepaald de MHC restrictieve Tcel

CD8

Idem voor MHC klasse I en cytotoxische Tcel

Fas ligand

Wordt vrijgesteld door Tcellen na presentatie vh Ag MHC klasse II complex van Agpresenterende cel. Het is een cytokine dat bindt op het Fas t-receptor van B-cellen: hierdoor wordt deze geactiveerd (mede ook door CD40 ligand) en zullen ze prolifereren en As produceren specifiek tegen het gepresenteerde Ag.

Th1: Ig63 + Ig62a

Th2: IgM, IgA, IgE, Ig61, Ig62b

TNF

- 1) zal als cytokine vrijgesteld worden door geactiveerde Thelper vellen (activatie via APC: MHC + peptide)
 - vnl vb bij Th1: TNFalfa zal binden op macrofagen en deze activeren
 - TNFbeta: ook en helpt bij Th1
 - TNFalfa: bij Th1 en Th2
- 2) zal vrijgesteld worden door geactiveerde cytotoxische T cellen en geïnfecteerde cel doden.

Op volgorde van voorkomen in de cursus

1. Wat bepaalt er dat een antigeen immunostimulerend is p1-2
21. Bespreek met tekening de algemene structuur van immunoglobulines met hun functionele domeinen p10-12
19. Bespreek de functie van de verschillende isotypes bij antistoffen p13-15
18. Hoe wordt de enorme idiotyperediversiteit bij antistoffen gevormd. Geef uitleg aan de hand van figuren? p21-25
20. Wat is affiniteitsmaturing van antistoffen p25 + p34+ pII-36
22. Beschrijf met tekening de isotype omschakeling bij antistoffen p25-26 + nota's + IL4:II p41+45
12. Bespreek de verschillende Fc receptoren en hun rol p28-29
17. Wat is het verschil tussen een primaire en secundaire immuunrespons? Zie bijgevoegd blad
7. Bespreek de genetische lokalisatie en moleculaire structuur van de MHC moleculen (niet de antigeenpresentatie) H3 37-54
9. Bespreek de verwerking en presentatie van endogene en exogene antigenen p38+40 (achterkant) + p 46-47
8. Bespreek de antigeen presenterende cellen: soorten, distributie en werking. Interdigiterende dendrietcellen, B geheugencellen, macrofagen, MHC p37ev + p48,49 + teken P16
10. Wat is het verschil tussen a) interdigiterende dendritische cellen en folliculair dendritische cellen? A) presenteren Ag b) houden Ag-As complexen vast voor memorie p49
27. Bespreek de genetische en moleculaire structuur van de T cel receptor. Geef uitleg aan de hand van figuren p50 ev
2. Beschrijf de ontogenie van de T cellen in de thymus begeleid met tekening van de histologische structuur A1 p55ev + weefsel p14ev
4. Beschrijf met tekening de immunologische structuur en functie van de Bursa van Fabricius p57ev + weefsel p16
5. Bespreek de immunologische structuur (met tekening) en functie van de Peyerse platen p 58 + weefsel 23-24
6. Beschrijf de structuur (met tekening) en functie van de lymfeklier p59ev + weefsel p19ev + II25 diapadese
3. Beschrijf de immunologische structuur (met tekening) en functie van de milt p62 ev + weefsel p21 ev
29. Bespreek de signaaltransductie van de B cel Iip6: Igalfa en beta
28. Bespreek de signaaltransductie via de T cel receptor II-11ev: C1
23. Bespreek de structuur en functie van CD3 II-6
24. Bespreek de interactie van de CD4 Tcel met zijn doewitcel II-13:a)
25. Bespreek de verschillende helper T cellen II-13:a) nota's laatste blad H3
26. Bespreek de interactie van de cytotoxische T cel met zijn doelwitcel II-14 ev: b) + II-30:c2
33. Bespreek a) natuurlijke killer cellen en b) killer cellen en leg hun werking uit aan de hand van tekening a)E1:II17ev b) E2: II18-ev
11. Bespreek de integrine familie en hun functie A2: II 21 ev
31. Hoe recirculeren naieve Tcellen lymfocyten II-25B circuleren in bloedbaan —> via bloed binnen in lymfeknoep —> als ze niks herkennen via efferente lymfe —> bloedbaan.
32. Bespreek de rol van Cd4 en CD8 boek p108 zie onder
30. Hoe recirculeren geactiveerde Tcellen? Naieve komen in lymfeknoep, wordt geactiveerd door Ag alfa en verlaten lymfeknoep langs efferent lymfevat —> ductus thoracicus —

- > grote circulatie —> infectieplaats zie ook fig en Iip30 Geactiveerde T cellen recirculeren niet meer, want hebben geen L-selectine meer
34. Bespreek de functie en werking van interferonen II-44ev:B
 35. Bespreek de chemokines en hun werking II-51ev:I
 36. Voor wat dienen JAK/STAT's? II-52
 37. Voor wat dienen Fas ligand en TNF (II-48) en hoe werken die? Zie onder Iip53
 15. Bespreek de klassieke activatieweg van complement B1:III-2
 14. Leg de alternatieve activatie van complement uit B2: III-3
 16. Hoe wordt complementactivatie onder controle gehouden D:III-6
 13. Bespreek de gevolgen van complementactivatie E: III8
 38. Wat is het verschil tussen neutrofielen en macrofagen in hun werking IIIp12 ev
 39. Bespreek de passieve maternale immuniteit bij de verschillende diersoorten nota's p1+2 cursus III32ev

 40. Bespreek de soorten adjuvantia en hun werking
 41. Hoe kan men immunologisch de vaccins indelen en waarom de indeling
 42. Vergeet practicum niet is enkel schriftelijke vraag
 30. Hoe recirculeren geactiveerde Tcellen? Naieve komen in lymfeknoop, wordt geactiveerd door Ag alfa en verlaten lymfeknoop langs efferent lymfevat —> ductus thoracicus —> grote circulatie —> infectieplaats zie ook fig en p30 Geactiveerde T cellen recirculeren niet meer, wna hebben geen L-selectine meer
 10. Wat is het verschil tussen a) interdigiterende dendritische cellen en folliculair dendritische cellen? A) presenteren Ag b) houden Ag-As complexen vast voor memorie
 32. Bespreek de rol van Cd4 en CD8 boek p108 zie onder
 17. Wat is het verschil tussen een primaire en secundaire immuunrespons? Zie bijgevoegd blad

Extra vooraf

Specifieke cellen: specifiek, omdat ze welbepaalde receptor hebben die Ag herkent ==> 1 B cel herkent maar wel 1 Ag, terwijl hij toch meerdere, maar dezelfde receptoren heeft. Wil je een ander Ag herkennen, dan moet je een andere B cel nemen. Hetzelfde geldt voor een T cel.

Aspecifieke cellen: eosinofielen, neutrofielen, basofielen, macrofagen

Het immuunorkest

Instrumenten	 muzikanten	 muziek
Moleculen	 cellen	 product
MHC-I	APC —> IDC, macrofagen, Bcellen	cytokines
T cel receptor	CD4+Tcel —> helper T cel 1+2+3	cytokines en cytotoxines
	CD8 +Tcel —> cytotoxische Tcel	cytoptoxines, granzymen
		perforines
B cel receptor	Bcel —> plasmacel	antistoffen

1. Wat bepaalt er dat een antigeen immunostimulerend is p1-12

A: moleculaire massa

- groot is beter dan klein, maar als klein bindt aan een groter proteïne kan complex immunostimulerend zijn
- **Hapteen**: een kleine molecule die aan een carrier bindt en zo wel immunogeen wordt.
- Een te kleine molecule die niet herkend wordt is **niet immunogeen**.
- Want grotere moleculen hebben meer verschillende epitopen
- **Epitop** = **antigenische determinanten** = alles wat een 3D structuur of sequentie heeft. Zo'n epitop kan herkend worden door 1 bepaalde B cel. Meer verschillende epitopen betekend meer kans op herkenning door verschillende B cellen = betere respons.
- Bepaalde epitopen zijn **immunodominant** = hiertegen wordt preferentieel een immuunrespons opgebouwd.

B: complexiteit

- hoe complexer hoe beter
- Vb LPS, want dit is een complexe bacteriële structuur: polymeren in het algemeen wordt goed

C: structurele stabiliteit: vorm

- vorm moet herkenbaar zijn voor het systeem om het als vreemd te kunnen aanzien.
- Flexibel is niet goed zoals de flagellen van bacteriën.
- Kruisverbindingen van peptidketens verhogen de stabiliteit en dus de antigeniciteit

D: afbreekbaarheid

- grote inerte organische polymeren hebben geen antigeniciteit zoals plastics en metalen (veelvuldig gebruikt in interne geneeskunde), maar te vlug afbreekbaar is ook niet goed
- Het geheel moet dus afbreekbaar zijn, maar niet te snel
- Vooral belangrijk bij T cellen, want die herkennen stukjes die door cellen zijn afgebroken en op de celmembraan zijn gezet. = **lineaire epitopen**.
- B cellen herkennen **structurele of 3D epitopen**

E: vreemdheid

- cellen geselecteerd op op Ag te reageren, reageren op vreemd Ag.
- **Selectietheorie**: tijdens ontogenese + educatie van de immuuncellen in de foetale periode worden de cellen die reageren met eigen Ag geëlimineerd → alleen cellen die reageren op lichaamsvreemde Ag blijven over. In het volwassen leven moeten dus alle structuren die wel lichaamseigen zijn, maar in de foetale periode nog niet voorkwamen door een barrière (het kan al voldoende zijn dat de structuur intracellulair ligt) afgeschermd zijn, zoals zaadcellen.
- Gevaar is de intra-uterine besmettingen bv bij bovine virus diarree, waarbij het virus als lichaamseigen wordt beschouwd.

Kruisreactiviteit: identieke epitopen en soms gelijkaardige epitopen op verschillende omverwante moleculen kunnen eenzelfde reactie uitlokken.

21. Bespreek met tekening de algemene structuur van immunoglobulines met hun functionele domeinen p10-1

Ig zijn As geproduceerd door de B cel die zowel gesecreteerd is sIg als membraangebonden is mIg kunnen zijn. Ze worden door elektroforese, moleculair gewicht en antigenische structuur in 5 groepen verdeeld IgM, IgD, IgA, IgE.

Lichte keten:

- 214 Az
- C terminus constant = C_L
- N terminus variabel = V_L

Zware keten:

- 445 AZ
- N terminus = V_H
- C terminus: C_H

Variabel gebied

- Variatie vooral beperkt tot 3 regio's in de DNA sequentie
- Binnen die regio's : hypervariabele gebieden, binden specifiek het antigeen en bepalen de vorm van het antigeenbindend domein en is dus specifiek voor een bepaald epitoom = CDR complementariteits determinerende regio's genoemd nl CDR1, CDR2 en CDR3. CDR1+2 worden gecodeerd door de V gen segmenten. CDR3 door de samenkomst van de V(D)J gebieden.
- En tussen die regio's: framework gebieden op DNA

Constant gebied

- 3 X herhaald domein van 110 AZ = constante domeinen ==> weerspiegelen duplicatie van een oergen.

Functionele gebieden:

- V_L en V_H : antigeen bindend gebied
- $CH1$ en CL : Ag bindende zijde stabiliseren
- $CH2$: binding en activatie complement
- $CH3$: gebied dat bindt aan Fc receptor van de fagocyterende cellen.

Verskil tussen mIg en sIg is dat sIg een klein additioneel stukje aan de C terminus heeft. Dit is sterk hydrofoob. Het is een restand van het gedeelte dat bij de mIg associeerd met de membraanlipiden.

schaniergebied:

12AZ, bevat de interdisulfide bruggen. Op deze plek is de AZ sequentie ontvouwd en bevat een 3 tal prolines die ieder een hoek van 90 graden maken, zodat er een kogelgewricht ontstaat dat alle kanten op kan roteren.

19. Bespreek de functie van de verschillende isotypes bij antistoffen p13-15

IgG:

- zware keten is γ -keten
- hoogste concentratie in het bloed \rightarrow belangrijke rol als in As-gemedieerde afweer
- Klein, dus ontsnapt gemakkelijk uit bloedvaten \rightarrow bescherming weefselruimten + lichaamsoppervlakken
- Kan opsoniseren (=smakelijker maken), agglutineren, precipiteren en neutraliseren
- Enkel complement activeren als voldoende IgG's in gepaste configuratie op Ag-oppervlak geaccumuleerd zijn. Ag-As complex activeert complement.

IgM:

- zware keten is μ -keten
- 2e hoogste concentratie in het bloed
- Pentameer \rightarrow
 - 10 bindingszijden (praktijk 5, want sterische hinder, doordat het een rigide structuur is omdat de kogelgewrichten ontbreken)
 - extra constant gebied aan zware keten = C_{H4} gebied
 - Complementactivatie op C_{H4}
 - Disulfidebrug tussen 2 C_{H2} en tussen 2 C_{H4} , van 2 aanpalende eenheden. Zie fig 4.23 op blz 2/43
 - Cirkel gesloten door J keten (is dezelfde voor IgA)
 - Vnl primaire respons ook secundaire respons, maar hier zal IgG overheersen
 - Efficiënter voor complementactivatie, opsonisatie en agglutinatie
 - \Rightarrow pentameer: meer bindingsplaatsen
 - \Rightarrow Fc gebieden dicht bij elkaar (belangrijk ivm complement dat voor activatie minstens 2 dicht bij elkaar gelegen Fc eenheden nodig heeft.)
- zware massa:
 - Vnl voorkomen in bloedstroom, want kan niet door capillaire wand!!!
 - Mbv J-keten transport nog wel mogelijk naar mucosa (doorheen epitheelbarrières) principe \Rightarrow As bindt aan polyIg-receptor aan basale zijde cel \rightarrow endocytose + transcellulair transport + exocytose \Rightarrow deel receptor op cel blijft aan IgM kleven = secretory component zie fig 9.20 op blz 4

IgA:

- zware keten is α keten
- Serum: monomeer, serum + secreties: dimeer (+J-keten tussen C_{H2} en C_{H3} van elkaar)
- Vnl secretie door cellen thv lichaamsoppervlak
 - 1) passage door epitheelcel naar darmlumen
 - 2) Ofwel in bloed gesecreteerd \rightarrow binding aan en transport door hepatocyten naar gal
 - \Rightarrow passage zelfde mechanisme als bij IgM dmv J-keten.
 - deel poly-Ig receptor aan IgA \rightarrow secretorisch component \rightarrow bescherming tegen vertering
 - Binding eerst aan non-covalent, dan covalent
 - Productie poly-Ig receptor onafhankelijk van productie IgA
- Klein component in dierlijk serum, 2e hoogste component bij mens
- Vnl externe secretie's bij niet-herkauwers: GI-stelsel, AH-stelsel, UG-stelsel, melkklier en ogen.
- Geen complementactivatie

- Geen opsonisatie
- Wel agglutinatie + neutralisatie van virussen

IgE:

- zware keten is ϵ -keten
- Additioneel constant domein bij kogelgewricht, dus 4 constante domeinen bij Fc stuk
- Lage concentratie bij niet geparasiteerde dieren
- Kortste halfwaardetijd (2-3)dagen
- Medieert type I overgevoelighedsreactie (onmiddellijk type)
- Vnl immuniteit tegen parasitaire wormen
- Bindt aan Fc ϵ receptor bij mastcellen + basofielen ==> als As Ag heeft gebonden dan massale uitstorting granules (ontstekingsstoffen)
- Makkelijk afgebroken door milde hittebehandeling

IgD:

- Zware keten is δ -keten
- Samen met IgM op B-cellen
- Monomeer
- Waarschijnlijk betrokken bij differentiatie van lymfocyten.

Dit zijn verschillende isotypes en worden door het type of subtype van de zware keten bepaald.

18. Hoe wordt de enorme idiotypediversiteit bij antistoffen gevormd. Geef uitleg aan de hand van figuren? p21-25

Hier zit het verschil in de vingers van de variabele gedeelten. Hier gaat het over welk epitootop herkend gaat worden. Dus twee IgG's die een andere set vingers hebben en dus een ander epitootop herkennen.

Verschillende mechanisme voor idiotype-diversiteit

- multipele V-genen van de kiemlijn
- Lichte en zware keten recombinitie
- VJ en VDJ combinatie
- Recombinitie onzuiverheid laspunten
- Insertie van nucleotiden op laspunten: N en P nucleotiden
- Somatische puntmutaties
- Genconversie (kippen en konijnen)

1) genschikking op DNA niveau zie fig 4.2 en verdere op 6/43!!!

Lichte keten

- V_L : gecodeerd door samenbrengen V en J gensegmenten
CDR1 + CDR2 \rightarrow V gensegment
CDR3 \rightarrow samenkomst V + J gensegment
 - C_L : gecodeerd door C-gensegment
- \Rightarrow V, J en C gensegmenten van genomisch DNA gescheiden door introns
- V en J segment worden gelast door lusvorming + uitknippen van tussenliggende DNA dmv recombinase
 - VJ segment blijft gescheiden van C-segment totdat het wordt overgeschreven in mRNA \rightarrow dan knippen + lassen \Rightarrow VJC aan elkaar, gevolgd door translatie en je hebt je lichte keten. Nu bestaan er in het DNA verschillende V gensegmenten en J gensegmenten, dus zijn er verschillende combinaties mogelijk.

Zware keten

- V_H : VDJ-gensegmenten (stijging diversiteit hypervariabele gebieden)
- C_H : C-gensegment

\Rightarrow bij niet productieve herschikking stopt vertaling in AZ van mRNA. Daar is hier meer kans op, want er zijn veel meer combinaties mogelijk, dan bij de licht keten, want nu 4 segmenten die je combineert ipv 3.

\Rightarrow back-up voor B-cel. In het genoom dat wordt aangelegd bij de geboorte heb je 2 chromosomen die elk 2 allelen hebben voor 1 gen, dus 1 gen is 4 keer opgeslagen in 1 cel. Mocht er nu dus een combinatie ontstaan voor allel 1 die niet productief is, dan is er nog een 2e, 3e en 4e mogelijkheid voor een goede productieve combinatie.

1ste: K allel 1

2de: K allel 2

3de: K allel 3

4de: K allel 4

\Rightarrow geen succes, dan B-cel apoptose

2) verschillen in laspunten

- nucleotide waar V en J samenkomen kan variëren \rightarrow additionele AZ variatie op plaats 96 (CDR3!!!). Het betekent dus dat er minder of meer AZ tussen het V en J segment worden ingelast, en dus een iets andere configuratie bekomen kan worden. Wat

per definitie het CDR3 is, want dat ligt gecodeerd in de koppeling tussen de V en J gensegmenten.

- Vnl belangrijk in lichte keten

3) toevoegen P en N-nucleotiden zie fig 4.8 op 7/43

- Speelt vooral een rol in zware ketens.
- P = pallindromisch (hairpin mbv RAG = recombinatie activerende genen)
- N = non-templated = willekeurig

==> nucleotiden toevoegen bij samenkomst VDJC

- 1-10 tussen V en D en tussen D en J
- Sommige nucleotiden verwijderd van uiteinde van de een of extra basen toegevoegd

==> enzym: terminaal deoxynucleotide transferase voegt N basen toe.

Principe: om 2 segmenten aan elkaar te koppelen wordt willekeurig een deel van de basenparen aan de beide te hechten uiteinde afgeknipt. De resterende basenparen worden door het RAG opengeknipt en achterelkaar gehangen en later weer gedupliceerd. Het TdT plakt er dan nog willekeurige basen tussen is N basen. Uiteindelijk wordt door het enzymenset alles aan elkaar gelast, maar dus met willekeurige volgorde aan base ertussen ==> andere AZ ertussen en andere ruimtelijke combinatie.

4) somatische mutatie

==> gevolg: affiniteitsmaturatie = op het moment dat een inactieve of naieve B cel gestimuleerd wordt enerzijds door een Ag gebonden of geholpen door een T helpercel zal ze zich frequent gaan delen en omvormen tot een plasmacel die actief is en As zal uitscheiden. Bij deze delingen kunnen er allerlei foutjes ontstaan in het kopiëren van het DNA en dus verschillen in VJ en C gensegmenten. Dit kan slecht zijn, als het Ag niet meer wordt herkend, maar ook juist positief. Als het Ag beter wordt herkend en de affiniteit van de Bcel voor het Ag beter is zal deze als eerste reageren en zich vermenigvuldigen. Dit speelt een rol in de evolutie, en het organisme heeft dus nu een beter set Bcellen om dit Ag in te rekenen bij het volgende contact. En er is dus een betere immuniteit ontstaan.

==> vnl in CDR1 en CDR2 gebied (somatische selectie)

5) genconversie zie fig 4.10 op 7/43

- kip en konijn
- Slechts 1 VJ of VDJ recombinatie gevormd (kip:milt)
- Diversificatie met V-pseudogensegmenten (kip: Bursa van Fabricius)
- B-cellen met verschillende idiotypes

In het DNA liggen naast de segmenten die coderen voor het ene VJ of VDJ segment ook nog pseudogenen. Bij genconversie, worden dan stukjes van die pseudogenen tussen stukjes van de VJ of VDJ segmenten gestopt. Dit is allemaal willekeurig en dus afhankelijk van toeval en zo zullen dus verschillende mRNA's en uiteindelijk verschillende VL en VH ontstaan.

==> primaire lymfoide organen —> herschikking van de gensegmenten

==> secundaire lymfoide organen —> affiniteitsmaturatie/somatische mutatie

20. Wat is affiniteitsmaturatie van antistoffen p25 + p34+ pII-36

= verhogen van de affiniteit van As voor hun specifieke Ag tgv somatische mutatie.

- Bcel kloon met hoogste affiniteit zal geselecteerd worden als er een laag gehalte aan Ag is, want dit is simpelweg de enige die reageert door deling.
- Het berust op somatische mutaties in VH genen. Zie ook vraag 18
- Secundaire immunisatie: bv 1e infectie, nadat je gevaccineerd bent. De Bcel met de hoogste affiniteit zal gaan klonen.

22. Beschrijf met tekening de isotype omschakeling bij antistoffen p25-26 + nota's + IL4:II p41+45

Voor elk Ig isotype zijn er verschillende constante gebieden van de zware keten. NI 3-4 genen coderen voor 1 constant gebied.

- CH genen liggen wel in een vast patroon gerangschikt op de DNA keten.
- Een onrijpe B cel maakt eerst IgM
- Tijdens maturatie maakt hij IgM en IgD
- Als reactie op een Ag kan hij alleen IgM maken, of zich definitief omschakelen en IgA, IgE of IgG gaan maken. Die omschakeling moet gebeuren op gen niveau waar een gepast isotype van het GH geselecteerd moet worden.
- Dit is een verschil met de idiotypediversiteit, die zeer vroeg in de ontwikkeling van de cel al vast ligt. Want hiermee vergeleken gebeurt de isotype omschakeling dus vrij laat.
- Principe: men vormt een lus tussen de al geselecteerde VDJ gensegmenten en het te kiezen CH segment en knipt de lus los en plakt de rest weer vast. Dit gebeurt door paring van de twee s gebieden die net voor ieder CH segment op het DNA liggen. Een extra variatie kan gebeuren bij mitose waar er crossing over kan zijn dmv koppeling van 2 s gebieden op verschillende chromatiden.
- De keuze voor het omschakelen wordt bepaald door cytokines.
 - IL-4 → IgG1 en IgE
 - IL-5 → IgA
 - IFN-γ → IgG3 + IgG2a
 - TGF-beta → IgG2b en IgA
- membraangebonden versus gesecreteerd Ig:

Normale B cel in rust wordt gehele DNA afgelezen tot voorbij de MC met daaraan de pAM sequentie, wat tot gevolg heeft dat er aan de C terminus nog een stukje komt te hangen dat hydrofoob is en in de membraan blijft vastzitten. Bij een geactiveerde B cel wordt er maar net tot de SC of pAS sequentie afgelezen, waardoor er een kortere staart aan de C terminus hangt en de Ig dus niet in de membraan vast zit.

- gen voor pAM (poly adenylatie signaal) verder dan gen voor pAS

Zie ook figuur. Dit hele proces gebeurt dus voor ieder constant gedeelte van een zware keten, dus voor een IgM 4 keer. Als dit eenmaal omschakelt naar IgA, gebeurt het zo dat ook ieder domein omschakelt naar IgA.

- het is dus ook logisch dat als er eenmaal naar een IgA is omgeschakelt er nooit meer naar een IgM Of IgG3 terug gegaan kan worden, want dit DNA is eruit gehaald.
- Evolutie betekend dat er altijd ongeveer dezelfde infecties met vreemde Ag zijn op bepaald plaatsen in bv de darm, daarom zijn er dus altijd ongeveer dezelfde T helpercellen geactiveerd, en worden ook bijna altijd gelijke cytokines geproduceerd en daarom zal er bv altijd hetzelfde isotype van Ig ontstaan.
- Aangezien er verschillende constante delen zijn voor de verschillende isotypes, zijn er natuurlijk ook verschillende Fc receptoren nodig.
- Zie ook fig 4.21 op pagina 8/43
-

12. Bespreek de verschillende Fc receptoren en hun rol p28-29

FcγRI (CD64) → hoge affiniteit

- glycoproteïne
- Niet op lymfocyten
- Wel op: monocyten, macrofagen, NK cellen en beetje op neutrofielen
- Bindt vrij + Ag-gebonden IgG met hoge affiniteit
- Activeren macrofagen vnl door opsonisatie → niet covalent gebonden met Y-dimeer (intracellulair ach)

FcγRII (CD32) → medium affiniteit zie ook blz 24-25/43 voor tekeningen.

- B cellen, monocyten
 - Monomeer, glycoproteïne
 - Medium affiniteit voor IgG
 - 2 isovormen
- CD32-B1 → B cellen: inhibitie celfunctie door serine fosforylatie en ITIM-sequentie (immunoreceptor thyrosine gebaseerd inhibitorisch motief) op cytoplasmamembraan staart → defosforylatie. Dus normaal bindt de Ag-As complex en doet serine haar normale werk, wat activatie van de B cel is, nu zal de ITIM sequentie serine een P groep geven en er dus voor zorgen dat ze haar werk niet meer kan doen en wordt de cel niet geactiveerd.
- CD32-B2 → macrofagen en monocyten + neutrofielen: bevorderen fagocytose en vrijlaten cytokinen

FcγRIII (CD16) → lage affiniteit

- proteïne
- Y-keten met ITAM-sequentie (immunoreceptor thyrosine gebaseerd activerend motief)
- Bindt IgG met lage affiniteit
- Niet op B-cellen
- Wel op neutrofielen, NK cellen, macro's en mastcellen

FcμR

- bindt IgM
- Op geactiveerde B-cellen
- Niet op T-cellen, monocyten en granulocyten
- Kan B-cel respons op Ag + mitogenen stoffen versterken

FcεRI → hoge affiniteit voor IgE

- op mastcellen
- Y-keten met ITAM sequentie

FcεRII → lage affiniteit voor IgE (CD23)

- Zwak op vers geïsoleerde B-cellen
- Sterk verhoogd na blootstelling van B cellen met IL-4
- Op thrombocyten, eosinofielen, macrofagen, NK cellen en folliculaire dendrietcellen
- Evt gesecreteerd door geactiveerde B-cellen
 - gesecreteerd FcεRII bindt op omliggende FcεRII cellen die de receptor nog niet hebben → worden actief = kunnen nu wel Ag-As complexen binden.
 - gesecreteerd FcεRII bindt op IgE producerende cellen → regulatie productie IgE = cel houdt IgE vast = membraangebonden.

17. Wat is het verschil tussen een primaire en secundaire immuunrespons?

Zie bijgevoegd blad

Zie fig 1 op 9/43

1) primaire respons

- bij 1e blootstelling aan T-afhankelijke Ag
 - As: productie voorafgegaan door lag-fase (activatie specifieke B en T cellen)
 - Muizen: piek na 5-9 dagen (vnl IgM)
 - —> produceren ontstekingsmediatoren
 - —> complement gemedieerde killing van parasieten
 - —> fagocytose door macrofagen via complementreactie via Fc receptor
 - Na plateau van As-respons daling
 - Vorming memorie B-cellen

Principe herkenning van 1e respons

- Start in T cel gebieden lymfeknopen en milt —> herkenning MHCII/peptide op dendritische cel —> activatie T cel —> hulp leveren aan B cel
- Sommige B cellen worden hierdoor plasmacel —> blijven in T cel gebied
- Sommige B cellen migreren hierdoor naar B cel follikels —> gaan hier vermenigvuldigen en vormen zo germinale centra
- Memorie B cellen worden vnl gevormd in germinale centra (hier hoge affiniteit klonen geselecteerd)
 - Alleen geactiveerde B-cellen associëren met FDR = folliculaire dendritische cellen om omgevormd te worden tot een memorie B cel.
 - FDR kunnen Ag lang vasthouden + vrijstellen op oppervlak wat van belang kan zijn om memorie van B cellen te onderhouden.
 - Binding van Ag aan FDR gebeurt wanneer het complex vormt met As + complement
- Memorie B-cellen verlaten germinale centra —> circuleren in bloed en lymfe
- Rustende B cellen blijven in B zones van de lymfepollikels
- Sommige memorie B cellen hebben een specifieke bestemming:
 - IgA+ —> GALT
 - IgG+ —> periferen lymfeknopen
 - Beenmerg
 - Marginale zone milt (druken geen FcεRII uit)

2) secundaire respons

- 2e blootstelling met Ag waarvoor ze geprimeerd zijn.
- Kortere lag fase: 2-3 dagen
- Hoge As-titer
- Langere duur As-productie
- Isotype-switch (vnl IgM —> IgG)

Oorzaken

- stijging aantal specifieke memorie T en B cellen (van klonale expansie 1e respons)
- Isotype omschakeling B cellen
- Memoriecellen makkelijker geactiveerd dan rustende cellen (niet makkelijker tolerant + reageren op kleine dosis)

==> memorie B-cellen vnl gerekruteerd uit marginale zone

—> proliferatie van memorie B-cellen in T-cel zones dicht bij marginale zone ==> FDC

—> geactiveerde lymfoblasten migreren naar rode pulp van milt + het beenmerg ==> worden plasmacel

7. Bespreek de genetische lokalisatie en moleculaire structuur van de MHC moleculen (niet de antigeenpresentatie) H3 37-54

Celmembraan proteïne voor:

- weefselafstoting
- Intracellulaire communicatie
- Ag-presentatie

==> 3 subklassen van genen

I: proteïnen op celmembranen van meeste gekernde cellen

II: proteïnen op oppervlak APC (B cellen, monocyten, macrofagen, FDC, IDC,)

III: verschillende moleculen van immuunrespons zoals.

—> complement proteïnen

—> TNF

—> heat shock proteïnen

Klasse I + II: bindingsplaats voor peptiden —> APC aan T-cellen

- collectieve naam van de klasse I en II is:

HLA: mens

DLA: hond

BoLA: rund

SLA: varken

H-2: muis

B: kip

==> genen liggen dicht bij elkaar ==> overerving als blok (haplo-type = groep van allelen van een aantal sterk gekoppelde genen op een chromosoom, die meestal in zijn geheel worden overgeërfd)

MHCI

- op oppervlak gekernde cellen
- Bindingsplaats voor peptiden afhankelijk van intracellulaire verwerking van endo-geen gevormde peptiden
- Presentatie endogenen peptiden aan T en B cellen, dus afkomstig van bv virussen, bacteriën en protozoa.

Structuur:

- alfa en beta keten. De alfa keten vormt de groeve en bestaat uit 3 domeinen, alf 1,2 en 3 zie fig 3.20 op 11/43. De variatie zit vnl in alfa 1 en 2.

==> groeve:

- vloer gevormd door beta-sheets
- Wanden door alfa-helices
- ==> hierin bindt peptide via elektrostatische bindingen, schudden op pH veranderen en peptide gaat eruit.
- Alfa 1 en alfa 2 gebieden zijn hypervariabel = polymorf binnen 1 diersoort.
- Aangezien de groeve verschillend is voor 2 MHC moleculen binnen klasse I zullen ze ook verschillende peptiden binden.

Polygeen = verschillende genen

- Het stuk dat codeert voor MHC op het DNA bevat veel genen die niet coderen voor Ag presenterende proteïnen hun functie is nog ongekend.
- Genen met gekende functie —> polymorf, dus bij ieder dier heeft het gen 2 allelen, dus zijn er bij 100 muizen met ieder 3 genen $100 \times 3 \times 2 = 600$ verschillende MHC klasse I

- moleculen mogelijk. ==> elk dier zal andere epitopen van eenzelfde Ag presenteren.
- Genen met ongekende functie —> monomorf, dus bij alle muizen gelijk.
- De 3 genen bij de mens zijn A, B en C.

Polymorf —> verschillende allelen

- MHC gevormd door aflezen van allelen van klasse I gen. Er zijn 3 genen met elk 2 allelen ==> 6 MHC klasse I moleculen mogelijk.
- aantal MHC loci stijgt —> aantal MHC Ag stijgt —> aantal verschillende peptiden dat gebonden kan worden stijgt ==> immuniteit stijgt.
- Homozygotie op 1 locus is daling van aantal MHC Ag —> daling van immuniteit
- Niet tegenstaande dat een MHC weinig specifiek is voor het binden van peptiden, zal het niet alle peptiden kunnen binden. Er zijn dus verschillende nodig!!! Dit komt doordat de MHC wel zeer veel verschillende AZ kan hebben tov een ander MHC, maar de ankerplaatsen, waar het peptide op vast komt te zitten, zijn vrijwel identiek.
- Polymorfisme in een populatie —> betere aanpassing aan ziekte, want ieder individu erf een uniek set aan klasse I genen en dus aan MHC moleculen. Dus als er een nieuwe ziekte in de populatie komt, zal er misschien maar een paar individuen dit Ag kunnen presenteren en dus goed reageren en zijn in voordeel voor overleven. Ze zullen dan voor toekomstige populatie een grotere invloed hebben op het uitzicht van de MHC klasse I moleculen. ==> inteelt kan een populatie uitroeien.
- Beta 2 is niet polymorf —> maar nodig voor correct vouwen zware alfa keten = chaperone

Functie

- Presentatie endogene Ag aan CD8+ T cellen. Enkel van besmette cellen of cellen die afwijkende genen uitdrukken, zoals tumor genen.

MHCII

- vnl op APC: Bcel, sommige macrofagen, Langerhans cel, dendritische cel, en sommige geactiveerde cellen
 - Functie: exogeen Ag presenteren aan helper T cellen
- ==> polymorfisme in Beta 1 en Alfa1
 ==> hypervariabele domeinen bepalen welke peptiden kunnen binden
 Polymorfisme door puntmutaties en genconversie zoals bij klasse I.

Genverdeling

Mens: HLA-D (is regio op DNA met de genen voor MHC klasse II) —> 3 belangrijke regio's ==> DP, DQ en DR

==> en een regio die codeert voor proteïnen die instaan voor transport Ag-fragmenten door ER (TAPgen)

- DR —> alfa/beta1
Alfa/beta2
- DQ —> alfa/Beta
- DP —> alfa/beta
- ==> MHC klasse 2 herken je aan het feit dat het alleen alfa 1 en 2 heeft en naast Beta 2 ook nog een beta 1 domein heeft. Zie fig op 12/43

Muis: klasse II regio (tussen klasse 1 regio's) ==> 1-A en 1-E

MHCIII

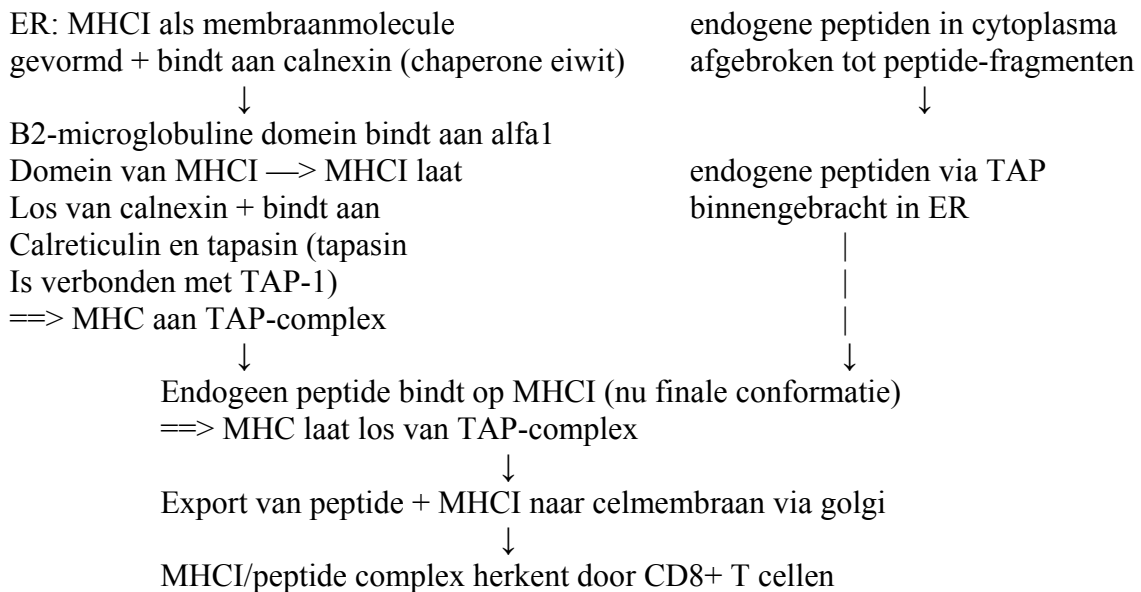
- proteïnen van het complementsysteem
- Enzymen voor steroidomzetting = afbraak van steroïden in bijnier
- TNF alfa en beta
- Heat-schock proteïnen

Functie MHC: reguleren immuunrespons

9. Bespreek de verwerking en presentatie van endogene en exogene antigenen p38+40 (achterkant) + p46+47

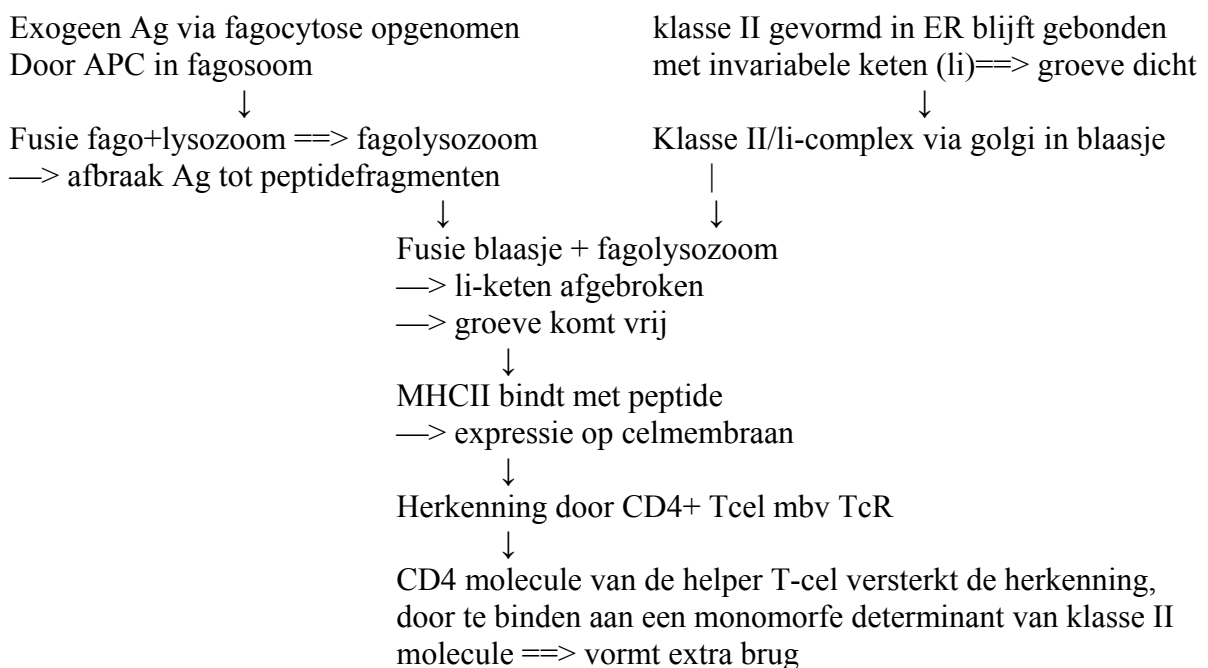
Presentatie endogene Ag door MHCII fig 5.5 op 15/43

- klasse I presenteerd aan CD8+ T-cellen (cytotoxische + suppressor)
- Presenteerd Ag die in de cel, niet in een vacuole overgeschreven en verwerkt werden
- Presentatie kan alleen gebeuren als geïnfecteerde cel en cytotoxische T-cel dezelfde klasse MHC I bevatten. Bovendien moet er naast de T-receptor ook een dichte associatie met CD8 zijn. Want CD8 vormt extra brug tussen T-cel en geïnfecteerde cel en die is nodig om de T-cel goed te activeren.



Presentatie exogene Ag door MHCII fig 5.9 op 15/43

- presenteren exogene antigenen aan T-helpercellen = CD4+



↓
CD4+ T-cel wordt geactiveerd als deze nog een
costimulatorisch signaal (IL of B7) erbij krijgt.

- binding tussen MHCII en peptide zwakker en gemakkelijker omkeerbaar dan tussen MHCI en peptide
- Klasse II moleculen binden niet alle peptiden ==> selectie
- Klasse II bepaalt vnl immuunrespons, want voor het ontstaan van de meeste immuunresponses is stimulatie van T-helpercellen vereist.
- Ir-genen: genen voor MHCII —> genen voor immuunrespons. Want deze genen bepalen wat het uiterlijk is van de MHCII molecule, en dus wat ze wel en niet kunnen binden en of een dier al dan niet kan reageren op een Ag en of er dus al of niet een immuunrespons komt.

Endogene Ag moeten op MHCI, want als het op MHCII bindt, dan activeert het alleen T-helpercellen en die kunnen de cel niet doden = catastrofe.

Vaccineren met dood vaccin ==> alleen exogeen eiwit ==> alleen stimulatie T-helpercellen ==> alleen Thelper memoriecellen.

Vaccineren met levend vaccin ==> ook T-suppressor memorie cellen, want ook endogeen eiwit.

Inteelt ==> weinig polymorfisme in MHC uitzicht ==> grotere kans dat MHC een bepaald Ag niet kan binden ==> grotere kans dat er geen reactie is bij alle koeien en dat ze allemaal sterven.

8. Bespreek de antigeenpresenterende cellen: soorten, distributie en werking. **Interdigiterende dendrietcellen, B geheugencellen, macrofagen, MHC p37ev + p38,39 + teken P16**

Goede APC zijn deze die naast het antigeensignaal nog andere signalen geven = costimulatorisch signaal dat zorgt voor een goede T cel activatie en proliferatie. Tot het costimulatorisch signaal behoren interacties van bepaalde IL met hun receptoren of van B7 met CD28 op respectievelijk de APC en de T cel.

1) interdigiterende dendritische cel

- langerhanscellen (dermis en epidermis)
- Sluiercellen van de afferente lymfe
- Interdigiterende cellen van de T-cel gebieden van de secundaire lymfoide organen en medulla van de thymus

==> beste APC: hoge gehalten aan MHC I en II, B7, ICAM-3 en -1 en LFA-3

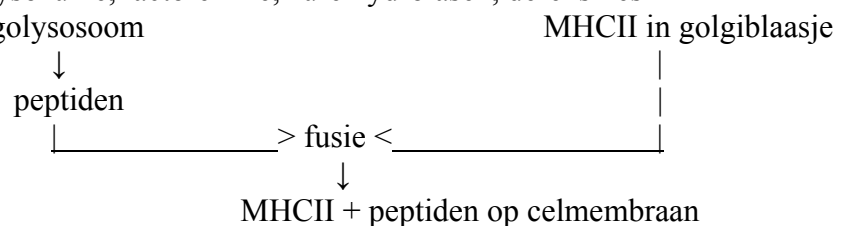
==> belangrijke of enige type APC betrokken bij primaire T-cel respons en secundaire respons rustende memorie T-cellen (B-cellen en macrofagen enkel voor gevoelige T-cellen)

2) B-cellen

- binden Ag via mIg (celmembraangebonden Ig)
- Edocyteren en verwerken Ag in combinatie met MHCII
 - Voortdurende grote expressie MHCII —> dus veel MHCII + peptide
 - Niet voortdurende costimulatorische activiteit maar kunnen door verschillende microbiële constituenten wel B7 gaan uitdrukken.
- In bloed, beenmerg, primaire follikels en germinale centra van milt en lymfeknopen

3) macrofagen

- Geen goede APC, want veel exogeen eiwit wordt gewoon afgebroken, wat vooral uitgesproken is bij tweede toediening.
- Rustende macrofagen hebben bovendien weinig of geen MHCII en B7. Maar opname van micro-organisme of eigenlijk hun LPS zal dit wel induceren in deze cellen.
- doorheen lichaam (lever: hepatocyten) ook in milt, thymus en long
- Onrijpe macrofagen —> monocyten van het bloed
- Belangrijke taak bij fagocytose
 - Destructie door
 - Oxidatieve uitbarsting
 - Myeloperoxidase activiteit
 - Inductie NO-synthetase en productie NO-
 - Lysozume, lactoferrine, zure hydrolasen, defensines
- Ook APC: Ag + fagolysosoom



10. Wat is het verschil tussen a) interdigiterende dendritische cellen en folliculair dendritische cellen? A) presenteren Ag b) houden Ag-As complexen vast voor memorie p49

Interdigiterende dendritische cel

- T-cel gebieden
- wel APC
- langerhanscellen van de epidermis
- sluiercellen van de afferente lymfe
- hoge gehalten aan MHCI/II, B7, ICAM1-2 en LFA-3
- primaire T-cel respons
- secundaire respons memorie T-cellen (rustende)

Folliculaire dendritische cel

- B-cel gebieden
- geen APC
- alleen geactiveerde B-cellen associëren
- memorie op pijl houden?
- binding met Ag als Ag-Ascomplex via CR2
- expressie FcεRII
- binden Ag-As complexen aan oppervlak
—> icosomen (immuuncomplex bezette lichaampjes) komen dan los.
—> specifieke B-cellen endocyteren deze icosomen en verwerken en presenteren deze aan T-cellen (via mIg)

27. Bespreek de genetische en moleculaire structuur van de T-cel receptor. Geef uitleg aan de hand van figuren p50 ev

TCR1: $\gamma\delta$ keten -|_____| \ variabele gebieden gekoppeld aan constant gebied
TCR2: $\alpha\beta$ keten-| /

TCR1: komt voor in mucosa en huid en is dus voor oppervlakkige infecties.

TCR2: komt voor op circulerende T-cellen in bloed en is dus voor systemische infecties.

Variabel gebied:

- drie hypervariabele regio's op oppervlakte Variabel gebied van TCR voor α en β keten: nl CDR1,2 en 3 ==> zeg maar 3 vingers.
- CDR1 en CDR2 herkennen MHC, CDR3 herkent peptide

Constant gebied

- codeerd door 1 gensegment
- ==> TCR genen worden niet geschikt in B-cellen
- Ig genen worden niet herschikt in T-cellen
- men bedoelt dat bij de aanmaak van een B-cel er niets gebeurt met de genen die coderen voor de TCR, want een B-cel hoeft die toch niet te hebben. En andersom.

Genstructuur

- 4 TCR peptiden worden gecodeerd door 3 genenfamilies die in 3 loci liggen:
 - TCR locus γ
 - TCR locus β
 - TCR locus $\alpha\delta$
 - De α , β en γ liggen mooi achter elkaar, maar de δ ligt tussen de V en J gensegmenten van de α locus. ==> eerste golf in thymus moet $\gamma\delta$ Tcellen zijn en later pas $\alpha\beta$, want anders ben je je δ locus in je genoom al kwijt en kan je nooit meer $\gamma\delta$ cellen maken. Want als je alfa cellen gaat samenstellen uit je stamcellen wordt er door lusvorming (identiek aan de Ig) de andere V en J segmenten en dus inclusief de delta locus uitgehaald. Als je eerste gamma en delta samenstelt, doe je niets aan de alfa en beta, want die liggen op een andere plaats in het genoom.
- α en γ —> VJC gensegmenten, van de C is er maar 1.
- B en δ —> VDJC gensegmenten, maar D eigenlijk niet gebruikt voor B samenstelling.
- Elke TCR genfamilie 2 genen voor C-gebied
 - $\alpha\delta$: $C\alpha$ en $C\delta$
 - γ : $C\gamma_1 + C\gamma_2$ —> $C\gamma_1$ interdisulfidebrug vormen
 - β : $C\beta_1 + C\beta_2$ —> $C\beta_2$ meest uitgedrukt
 - $C\alpha$ en $C\beta_1 + C\beta_2$ lijken op elkaar

- ook hier is er herschikking door deletie, everkruising, inversie (omkeren van chromatiden), laspunten insertie van Non-templated nucleotiden, maar geen somatische mutatie.

T-cel ontwikkeld in 3 golven

en dit proces gebeurt in de thymus

- 1) $\gamma\delta$ met bepaalde $V\gamma$ gensegmenten ontstaan in thymus en geven oorsprong aan de T-cellen uit de epidermis
- 2) Hierna ontsaat een andere populatie met een ander $V\gamma$ segmenten die aanleiding geeft tot de cellen uit de mucosa

- 3) Laatste populatie die ontstaat zijn de A β cellen die in het bloed terecht komen.
==> TCR gebruiken minder V-segmenten en meer J-segmenten dan Ig's

TCR repertorium

Een dier moet goed op zo veel mogelijk vreemde Ag reageren, maar niet op de eigen Ag hiervoor zijn 4 mechanismen belangrijk.

- 1) basis TCR repertorium bepaaldt door genen stamcel
- 2) TCR die eigen Ag herkennen sterven af
- 3) Uit de overige populatie zullen de cellen met een TCR die eigen MHC herkennen blijven leven
- 4) Periferen T-cellen breiden zich uit door blootstelling aan Ag.

Vraag 2 - 4 - 5 - 6 en 3 zie aparte bladen.

Primair lymfoïd orgaan: ontwikkeling, maturatie en educatie van lymfocyten

Secundair lymfoïd orgaan: geven van een gepaste omgeving voor interactie

Beenmerg:

- hematopoëtisch orgaan: bron van bloedcellen en lymfocyten
- Primair lymfoïd orgaan: uitgezonderd de herkauwers
- Secundair lymfoïd orgaan: belangrijke bron van As.

==> 2 compartimenten in beenmerg: hematopoëtisch compartiment en een vasculair component die bestaat uit bloedsinussen omgeven door endotheliale cellen en is doorkruist met reticulaire cellen en macrofagen.

Secundair lymfoïde organen:

- ontwikkelen uit mesoderm, laat in het foetale leven en persisteren tijdens het volwassen leven.
- Verwijderen ervan heeft geen belangrijke gevolgen.

29. Bespreek de signaaltransductie van de B cel **Iip6: Igalfa en beta**

- 1) BCR herkend Ag
- 2) Aggregatie van CD45 en co-receptorcomplex
- 3) Het CD45 (tyrosine fosfatase) defosforyleert het inhibitorisch tyrosine residu van de receptor geassocieerde tyrosine-kinase = staart van Igalfa en beta, waardoor die recht plooit en actief wordt In die staart zitten ook nog Blk, Fyn, Lyn, die hierdoor bereikbaar worden.
- 4a) Bij voldoende Ag zal er cross-linking zijn tussen 2 BCR's door binding van het Ag aan beiden. Hierdoor zullen de activerende tyrosineresiduen van Blk, Fyn en Lyn , dicht bij elkaar komen en elkaar fosforyleren op de activerende tyrosine residuen en dus worden deze kinasen geactiveerd.
- 4b) Bij onvoldoende Ag zal er versterking zijn van het signaal door het co-receptorcomplex: CD21 = Complement receptor2.bindt aan een complementmol (C3b) van het Ag. Hierdoor wordt het BCR-complex samengebracht met zijn co-receptorcomplex. Hierdoor is er fosforylatie en dus activatie van CD19 (via complement). Het actieve CD19 zal binden aan Blk, Fyn en Lyn. Deze worden hierdoor weer gefosforyleerd op hun activerende tyrosineresiduen en zijn dus nu wederom actief.
- 5) de tyrosine kinasen fosforyleren de ITAM-sequenties op Ig α en Ig β
- 6) Syk tyrosine kinase bindt dan op de gefosforyleerde ITAM's en wordt geactiveerd (door fosforylatie)
- 7) Het syk gaat dan andere moleculen fosforyleren
- 7a) na een paar tussenstappen wordt het PLC gefosforyleerd en geactiveerd, dit zal PiP2 splitsen in IP3 en DAG. Het DAG blijft vastzitten in de membraan en het IP3 gaat naar het ER waar het de calciumkanalen opent, zodat calcium in het cytoplasma kan binden aan calreticuline dat een transcriptiefactor zijn defosforyleren. Hierdoor gaat deze factor naar de kern en zal associëren tot een transcriptiefactor NFAT. Het Dag en calcium zullen nog een transcriptiefactor uiteen doen vallen in een actief en inactief deel. Het actieve deel gaat ook naar de kern
- 7b) er wordt ook een GEF gefosforyleerd door het Syk. Dit GEF zal het RAS activeren, wat een kleine G-proteïne is. Dit zal een cascade van fosforylaties verwekken. Uiteindelijk fosforyleert en activeert het en transcriptiefactor Fos die dimeriseert met Jun, zodat het een active transcriptiefactor wordt.
- 8) al deze transcriptiefactoren zullen in de kern binden op specifieke genen en hun transcriptie beïnvloeden. Oa zullen genen die coderen voor het mIg niet meer worden overgeschreven en die voor het sIg nog wel
- 9) De mRNA's komen in de ribosomen terecht
- 10) Onze B-cel is een plasmacel geworden, want de Ig zijn niet meer membraangebonden.

Weten

Ag-receptor	BCR	TCR
Accessoire moleculen	Igalfa en beta fyn, blk, lyn en syk	CD3 ζ η fyn, zap70
Coreceptor	CD19/CD21/TAPA1	CD4 en CD8
Co-stimulerend signaal	lyn	lck

Vraag 28-23-24-25-26 zie aparte bladen.