

Immunbiologie

Teil 1

Literaturempfehlung:

Janeway's Immunobiology

ed. K. Murphy

8th ed.

2012

Garland Science, London

Roitt's Essential Immunology

Delves P, Martin S, Burton D, Roitt I

12th ed.

2011

Blackwell Scientific Publications, Oxford

Mechanismen der Abwehr A:

- unspezifische (angeborene) Mechanismen
- spezifische (erworbene, adaptive) Mechanismen
= Immunantwort im engeren Sinne

Mechanismen der Abwehr B:

- humorale (lösliche) Mechanismen
- zelluläre Mechanismen

daraus ergeben sich insgesamt 4 Gruppen

Mechanismen der Abwehr (2):

	humoral	zellulär
spezifisch = erworben	Antikörper	T-Lymphozyten
unspezifisch = angeboren	Komplementsystem Interferone Lysozym Defensine usf.	neutrophile Granulozyten Makrophagen Mastzellen eosinophile Granulozyten NK-Zellen <i>dendritische Zellen</i>

Zwei Probleme bei der Abwehr sind die Unterscheidung zwischen:

1.	eigen	fremd
2. wenn fremd	harmlos-nützlich	schädlich
	zu tolerieren	zu bekämpfen

Ohne Rezeptoren geht so gut wie gar nichts (1):

A. auf Zellen der unspezifischen Abwehr (1)

erkennen fremde Strukturen (Erreger: Bakterien, Pilze, Viren)

- mit Hilfe einer geringen Anzahl von Rezeptoren, die auf den Erregern weit verbreitete Moleküle erkennen, die bei Tieren nicht vorkommen
- sog. **pathogen-associated molecular patterns** (PAMPs), die durch **pattern recognition receptors** (PRRs) erkannt werden (u.a. Toll-like-Rezeptoren)
- initiiert wird eine proinflammatorische Aktivierung der Zellen mit dem Ziel der Bekämpfung und Eliminierung der Erreger (u.a. werden gebildet IL-1, IL-12, TNF- α)

Ohne Rezeptoren geht so gut wie gar nichts (2):

A. auf Zellen der unspezifischen Abwehr (2)

erkennen fremde Strukturen (Erreger: Bakterien, Pilze, Viren)

- **die Reaktion tritt sehr schnell ein**
- **sollte es der unspezifischen Abwehr nicht gelingen, den Erreger erfolgreich zu bekämpfen, so leiten Komponenten (v.a. die Toll-like Rezeptoren) der unspezifische Abwehr den Übergang in die spezifische Abwehr (= Immunantwort) ein**

Ohne Rezeptoren geht so gut wie gar nichts (3):

A. auf Zellen der unspezifischen Abwehr (3)

beispielhaft (es gibt weitere Systeme)

Toll-like Rezeptor	Ligand	Zellart
TLR-1:TLR-2 TLR-2:TLR-6	Lipomanane (Mykobakt.) beta-Glucane (Bakterien)	Monozyten, Eos, Mastzellen, <i>dendr. Zellen</i>
TLR-4	LPS (gram neg. Bakterien)	Monozyten, Eos, Mastzellen, <i>dendr. Zellen</i>
TLR-7 und TLR-8	Einzelstrang RNA (Viren)	NK-Zellen, Eos, <i>dendr. Zellen</i>

durch diese Rezeptoren gelingt es der Abwehr zwischen „fremd“
und „eigen“ zu unterscheiden

Ohne Rezeptoren geht so gut wie gar nichts (4):

B. auf Zellen der spezifischen Abwehr

erkennen fremde Strukturen

- mit Hilfe einer sehr großen Anzahl von Rezeptoren, die jeweils eine eng umschriebene Spezifität haben
- die Rezeptoren auf B- und T-Lymphozyten sind sehr ähnlich aufgebaut, aber chemisch nicht miteinander verwandt
- bis zum Eintritt einer Wirkung vergeht eine bestimmte Zeit
- das Tolerieren von „eigen“ ist hier wesentlich komplexer (s.u.)

Die beiden Arten der Immunantwort (1):

Humorale Immunantwort:

ausgehend von **B-Lymphozyten**

werden im Rahmen der Immunantwort **Plasmazellen** gebildet,

die dann die **Antikörper** bilden

bei einem größeren Teil der Antigene ist eine Hilfe durch T-Lymphozyten erforderlich

Die beiden Arten der Immunantwort (2):

Zelluläre Immunantwort:

Träger sind die **T-Lymphozyten**, mit drei differenten Funktionen:

T-Lymphozyten, die andere Zellen zerstören (zytotoxische T-Lymphozyten)

T-Lymphozyten, die Zytokine produzieren und dadurch andere Zellen aktivieren (Helfer-T-Lymphozyten, T_H-Zellen)

es gibt verschiedene T_H-Zellen (T_H1, T_H2, T_{FH}, T_H17)

T-Lymphozyten mit regulatorischen, meist suppressiven Eigenschaften (regulatorische T-Lymphozyten, T_{reg}-Zellen)

Die beiden Arten der Immunantwort (3):

Humorale und zelluläre Immunantwort:

**im Rahmen von beiden Arten von Immunantwort kommt es auch zur
Bildung von langlebigen Gedächtnis-Zellen (memory cells)**

Die Ausbildung einer Immunantwort (1):

Jede Immunantwort weist zwei Schenkel auf

- afferenter Schenkel:**

**eine Substanz muß als fremd erkannt werden = Antigen-
Erkennung durch die Antigen-Rezeptoren**

**der Organismus reagiert mit der Vermehrung von
B-Lymphozyten und / oder T-Lymphozyten**

Die Ausbildung einer Immunantwort (2):

Jede Immunantwort weist zwei Schenkel auf

- efferenter Schenkel:**

das jeweilige Antigen wird "bekämpft" (Immunantwort)

die Immunantwort selbst ist nicht konstant, sie ändert sich quantitativ und qualitativ (s.u.)

nach einer gewissen Zeit schwächt sie sich ab

Die Ausbildung einer Immunantwort (3):

historisch gesehen hat es zwei Vorstellungen gegeben, wie die Antigenerkennung abläuft

- wenn ein Antigen in den Körper gelangt, wird ein dazu passender Antikörper „maßgeschneidert“ (Matrizen-Theorie)
- im Organismus wird, ohne vorherigen Antigen-Kontakt, ein riesiges Repertoire an Antigen-Erkennungsstrukturen (Antigen-Rezeptoren) erzeugt (Gen-Rearrangement)

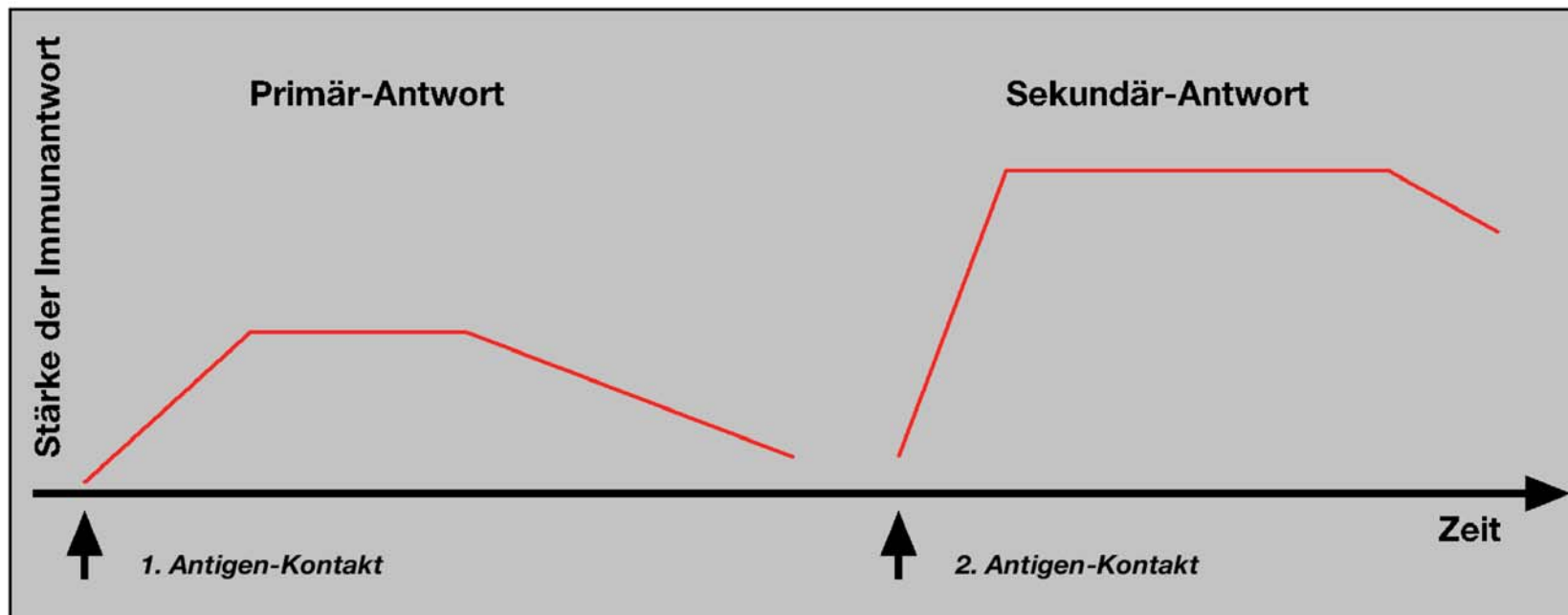
aus diesem Repertoire werden dann bei einer Immunantwort die Zellen mit dem jeweils passenden Rezeptor ausgewählt und vermehrt (klonale Selektionstheorie von M. Burnet)

Die Ausbildung einer Immunantwort (4):

- bevor ein Organismus mit einem Antigen in Kontakt gekommen ist, gilt sein Immunsystem gegenüber diesem Antigen als „naiv“
- sowohl zelluläres als auch humorales System verfügen nach einer **primären Immunantwort** (Primärantwort)
- über ein **immunologisches Gedächtnis**
- d.h. für eine unterschiedlich lange Zeit besteht der Zustand der **Immunität**

Die Ausbildung einer Immunantwort (5):

- bei einem erneuten Antigen-Kontakt kommt es zur **sekundären Immunantwort** (booster-Reaktion)
- diese ist schneller, wirkungsvoller und spezifischer



Eine Immunantwort besteht aus zwei komplementären Anteilen (1):

Spezifität:

- für (fast) jedes Antigen sind im Organismus Lymphozyten (T- und / oder B-Lymphozyten) mit dem jeweils entsprechenden Rezeptor vorhanden
- im Rahmen der Immunantwort werden gezielt diese Zellen vermehrt, d.h. die Antigen-Rezeptoren erzeugen die Spezifität der Immunantwort
- alle Tochterzellen haben den gleichen Rezeptor und damit auch die gleiche Spezifität (ein Zell-Klon)

Eine Immunantwort besteht aus zwei komplementären Anteilen (2):

Effektivität:

- mit der spezifischen Bindung des Rezeptors an sein Antigen ist nur in wenigen Fällen gleichzeitig eine schützende Wirkung verbunden
- die Effektivität einer Immunantwort wird erst durch die Wirkung zahlreicher verschiedener **zellulärer und humoraler Effektorsysteme** erreicht
- diese Effektorsysteme entsprechen den unspezifischen (angeborenen) Abwehrmechanismen (= siehe oben und Entzündung)

Eine Immunantwort besteht aus zwei komplementären Anteilen (3):

zellulär		humoral	
spezifisch	T-Lymphozyten	Antikörper	erworben
unspezifisch	Neutr. Granulozyten Monozyten/Makrophagen Eos. Granulozyten Bas.Granuloz./Mastzellen Natural Killer (NK)-Zellen	Interleukine Chemokine Interferone Komplement-Faktoren Lysosomale Enzyme Sauerstoff-Radikale Arachidonsäure-Derivate Akute Phase Proteine Histamin und zahlreiche andere	angeboren

Immunogene und Antigene (1):

- bezüglich ihrer Immunologie kann eine Substanz eine oder beide von folgenden zwei Eigenschaften haben (1):

Immunogenität:

die Fähigkeit, eine Immunantwort zu induzieren (= afferenter Schenkel)

um immunogen zu sein, muß eine Substanz folgende Eigenschaften haben:

- sie muß dem zu immunisierenden Individuum fremd sein
- sie muß ein bestimmtes minimales Molekulargewicht haben
- sie muß einen bestimmten Grad von chemischer Komplexität besitzen

Immunogene und Antigene (2):

kleine Moleküle, die allein keine Immunantwort induzieren können werden als **Haptene bezeichnet (Arzneimittel, Nickel-Ionen)**

durch Bindung an ein Protein, das als sog. **Carrier fungiert, kann eine humorale Immunantwort induziert werden**

dadurch können körpereigene Strukturen zerstört werden

Immunogene und Antigene (3):

Substanzgruppe	Immunogenität
Peptide	sehr gut
Polysaccharide	schlecht (Homopolymere)
Glykoproteine	sehr gut (Blutgruppen, Virushülle)
Lipide	keine (in komplexen Lipiden Haptencharakter)
Nukleinsäuren	schlecht (in Kombination mit Proteinen gut)

Immunogene und Antigene (4):

- bezüglich ihrer Immunologie kann eine Substanz eine oder beide von folgenden zwei Eigenschaften haben (2):

Antigenität:

die Fähigkeit, mit einem Antikörper oder einer T-Effektorzelle zu reagieren (= efferenter Schenkel)

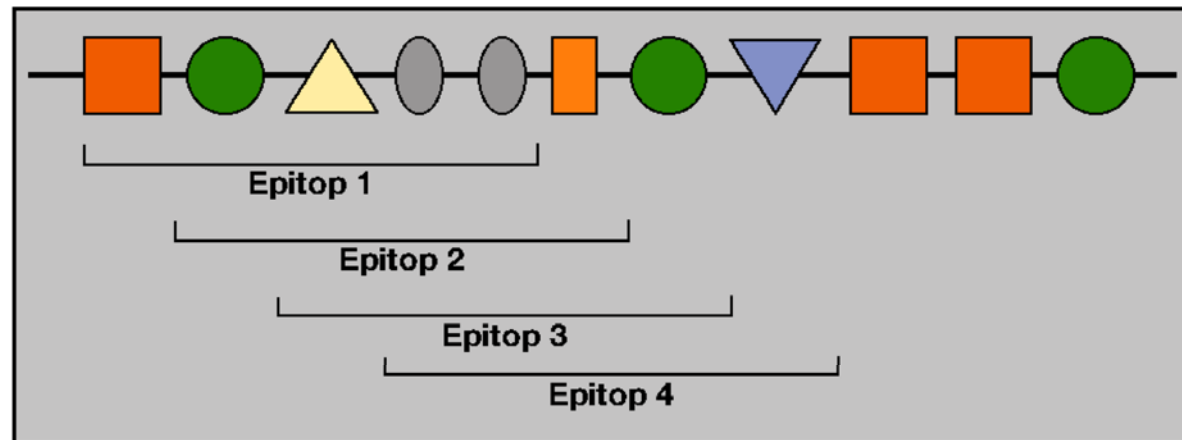
diese Bindung ist hochspezifisch

sie erkennt bestimmte physikochemische Eigenschaften der Substanz

die Bindung selbst erfolgt durch schwache Kräfte (van der Waalsche Kräfte, elektrostatische Kräfte, hydrophobe Bindungen, Wasserstoffbrücken-Bindung)
nicht durch kovalente Bindungen

Immunogene und Antigene (5):

- die kleinste Einheit in einem "Antigen", an die sich ein Antikörper bindet
- ist die **antigene Determinante** oder das **Epitop**
- ein Epitop umfaßt ca. 5 - 6 Aminosäuren
- die meisten Antigene (z.B. ein Protein) verfügen über zahlreiche Epitope



Immunogene und Antigene (6):

Achtung (!)

der Begriff „Antigen“ wird in mehreren Bedeutungen verwendet:

- **im Sinne des Epitops**
- **im Sinne von komplexen Substanzen, wie z.B. einem Polypeptid oder einem Protein oder sogar ein ganzes Virus oder Bakterium (dieses ist die häufigere Bedeutung)**

Immunogene und Antigene (7):

- da die Epitope klein sind kommt ihre AS-Sequenz häufig in ganz unterschiedlichen Substanzen vor
- bei der Immunantwort kann es deshalb zu **Kreuzreaktionen** kommen
- so kann man das Vorkommen **sog. natürliche Antikörper** erklären, früher meinte man, sie seien von Natur aus vorhanden
- sehr wahrscheinlich primär gegen Epitope (Glykoproteine) auf Bakterien der Darmflora gerichtet, sind sie dann als anti-Blutgruppen-Antikörper vorhanden, führen zur Blutgruppen-Unverträglichkeit und können zu Transfusions-Zwischenfällen führen

Immunglobuline (1):

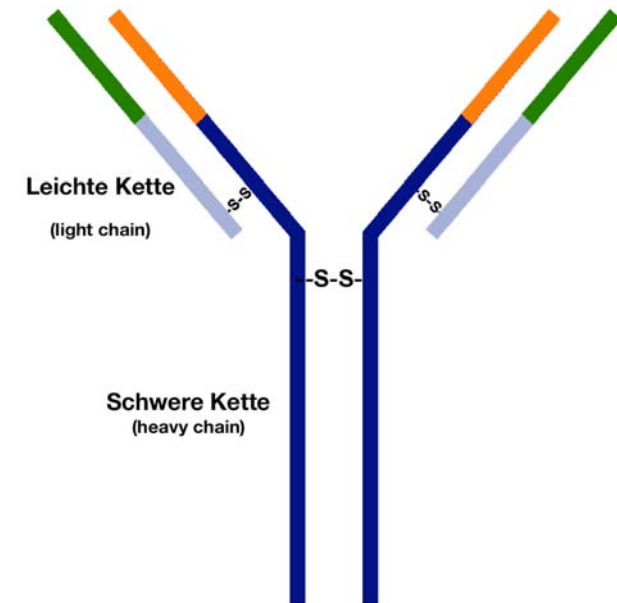
es gibt 5 **Immunglobulin-Klassen**

- jedes Molekül baut sich prinzipiell aus 4 Ketten auf
- zwei identische **Leichte Ketten** (light chains, L-Ketten)
- zwei identische **Schwere Ketten** (heavy chains H-Ketten)
- die Ketten werden jeweils durch **Disulfid-Brücken** zusammengehalten
- die Gene liegen auf insgesamt 3 Chromsomen (Schwerketten = 1 Chromosom, Leichtketten = 2 Chromosomen)

Immunglobuline (2):

die **leichten Ketten** können von 2 Typen sein

- κ (kappa-Kette)
- λ (lambda-Kette)



die **schweren Ketten** können von 5 Typen sein

- γ (gamma), μ (my), α (alpha), ϵ (epsilon), δ (delta) -Kette
- die schwere Kette bestimmt die **Immunglobulin-Klasse**
= IgG, IgM, IgA, IgE, IgD den sog. **Isotyp**

Immunglobuline (3):

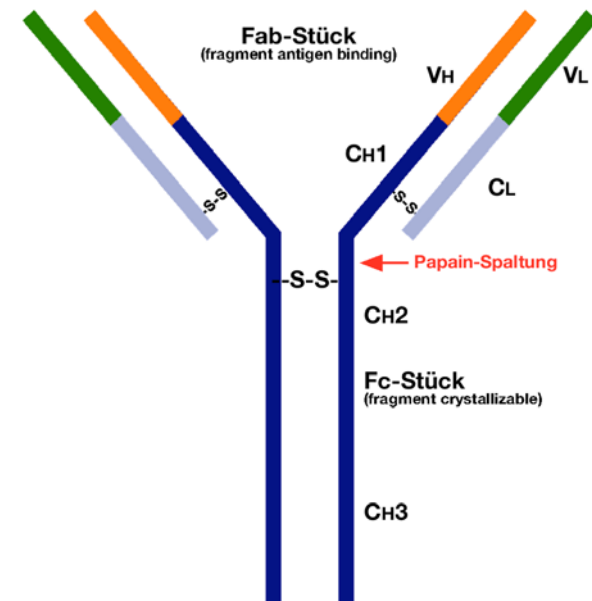
- außerdem gibt es tierartspezifisch **Subklassen** (Rd: IgG₁, IgG₂)
- die sich durch ihre elektrophoretischen Wanderungseigenschaften unterscheiden

Immunglobuline (4):

- jede der vier Ketten besteht aus einem
 - variablen Teil (Antigenbindung)
 - und einem größeren, konstanten Teil
 - der konstante Teil der schweren Kette ist für die Effektor-Funktionen verantwortlich
- jedes Antikörpermolekül zeigt im variablen Teil der schweren und der leichten Kette jeweils eine individuelle Aminosäuren-Sequenz, den sog. **Idiotyp**

Immunglobuline (5):

- die Verdauung eines Immunglobulinmoleküls mit Papain führt zu drei Teilstücken:
 - zwei Antigen-bindenden Stücken
(**fragment antigen binding = Fab-Stück**)
 - L-Kette und variabler Teil der H-Kette
 - und einem auskristallisierbaren Stück
aus dem Bereich der schweren Ketten
(**fragment crystallizable = Fc-Stück**)



Immunglobuline (6):

- **das Fc-Stück (der größere Teil des konstanten Teils der schwere Kette) ist für die biologischen Aktivitäten des Antikörpermoleküls verantwortlich (u.a. die Komplementbindung)**
- **nativ liegt das Antikörpermolekül allerdings in einer geknäulten Form vor (Globulin !!)**
- **die variablen Anteile von leichter und schwere Kette bilden eine räumlich Struktur, in die das Antigen hineinpassen muß, um gebunden zu werden**

Funktion der Immunglobuline (1):

- neben der spezifischen Bindung an das Antigen erfüllt das Immunglobulinmolekül zahlreiche unspezifische Effektor-Funktionen (biologische Wirkung)
- die biologische Wirkung wird erst ausgelöst, wenn das Ig-Molekül sein Antigen gebunden hat
- durch die Bindung kommt es zu einer Konformationsänderung im Fc-Stück
- **außer beim IgE**, das sich nativ an Mastzellen / basoph. Granulozyten bindet (sog. zytophile Antikörper)

Funktion der Immunglobuline (2):

- die einzelnen Ig-Klassen unterscheiden sich in

Serumkonzentration

Halbwertszeit

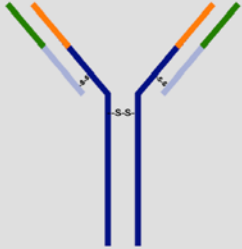
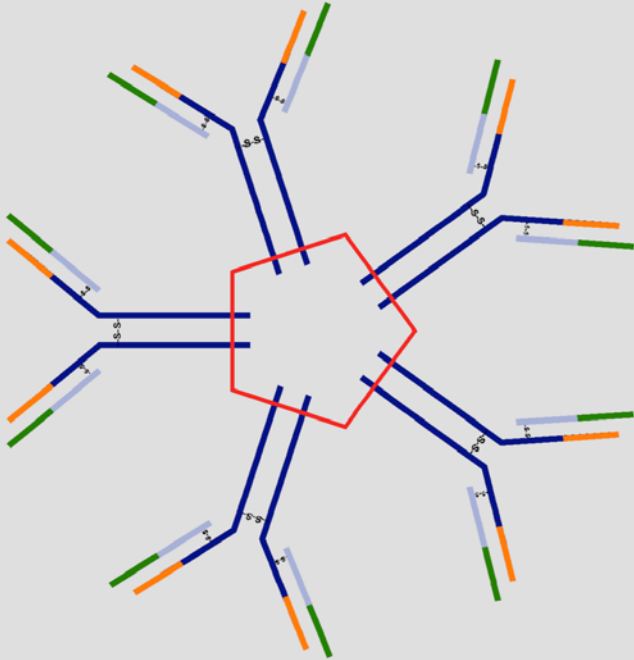
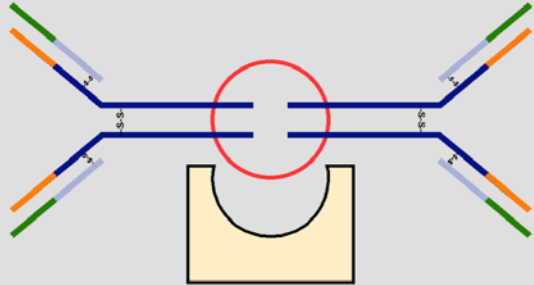
Molekulargewicht

biologischen Funktionen (siehe Tabelle)

Funktion der Immunglobuline (3):

Immunglobulin Klasse	Mol.Gew. Konfiguration	Konzentration (mg/100 ml)	Komplement-Bindung	Mastzellen-Bindung	PMN-/Mø-Bindung	Plazenta-gängig	Schleimhaut	Halbwertszeit (d)
IgG	150.000 monomer	1.200	+		+	+	+	21
IgM	1.000.000 pentamer	100	++				+	5
IgA	160.000 monomer dimer	180					++	5
IgD	180.000	bis 4						3
IgE	200.000	0,002 frei im Serum!		+				2

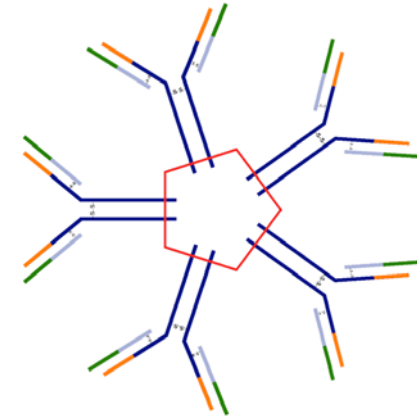
Funktion der Immunglobuline (4):

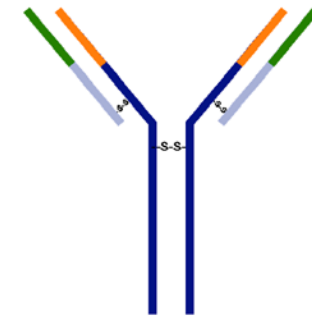
		
Ig G, Ig E, Ig D monomer	Ig M pentamer + J-Kette	Ig A dimer + J-Kette + Transportstück

Funktion der Immunglobuline (5):

IgM

- ist pentavalent und damit ein potenter Aktivator des Komplementsystems
- die fünf Untereinheiten werden durch eine J-Kette (junction) verbunden
- IgM ist bei der Primärantwort das zuerst gebildete Ig
- bei angeborenen schweren Immundefekten (s.u.) evtl. das einzige Ig
- aufgrund seines Molekulargewichts überwiegend intravasal





Funktion der Immunglobuline (6):

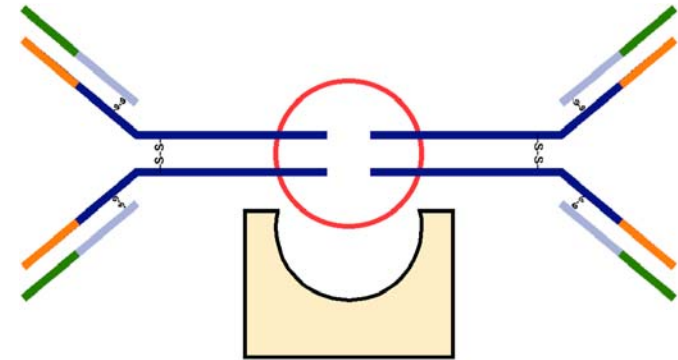
IgG

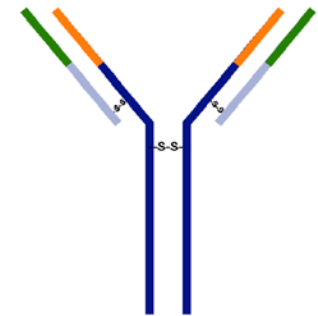
- ist mengenmäßig im Serum das wichtigste Ig
- es hat zahlreiche Funktionen (Komplement-Aktivierung, Opsonisierung, Agglutination, Präzipitation - im Reagenzglas!)
- es ist bei entsprechender Plazentation (Pl. hämochorialis, Pl. endotheliochorialis?) Plazenta-gängig (Mensch, Primaten)
- IgG ist in Serum und extravaskulärem Raum etwa gleich verteilt

Funktion der Immunglobuline (7):

IgA

- ist das wichtigste Ig in Sekreten
- im Serum liegt es monomer, in den Sekreten als Dimer vor, verbunden durch eine J-Kette
- der Transport durch die Epithelzellen (von basal nach apikal) erfolgt mittels eines **Transport- oder Sekretstückes**
- das als Rezeptor an der Zelloberfläche fungiert und dann das Dimer mittels Transzytose durch die Zelle schleust
- es verbleibt am IgA-Dimer und scheint eine gewisse Resistenz gegenüber der Proteolyse im Darmlumen zu vermitteln

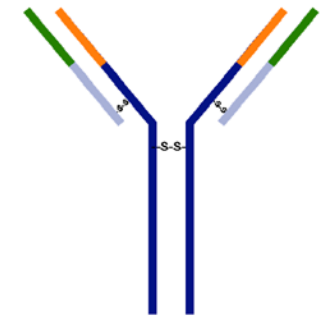




Funktion der Immunglobuline (8):

IgE

- liegt ganz überwiegend in zellgebundener Form (Mastzellen, basophile Granulozyten) vor (zytrophiler Antikörper)
- unter physiol. Bedingungen scheint es am Schutz gegen parasitäre Infektionen beteiligt zu sein
- es tritt bei der Allergie vom anaphylaktischen Typ in Erscheinung
- dafür wurde es aber mit Sicherheit nicht von der Evolution entwickelt (!!!)



Funktion der Immunglobuline (9):

IgD

- dient zeitweilig als Oberflächen-Ig auf fetalen Lymphozyten
- es scheint mit der Reifung der Lymphozyten in Verbindung zu stehen
- es wurde bislang nicht bei allen Spezies nachgewiesen

ein kleiner Anhang

im Labor werden unterschieden (1):

- Immunglobuline

proteinchemisch charakterisiert, in 5 Klassen (s.u.)

- Antikörper

die Summe der jeweils gegen ein bestimmtes Antigen gerichteten Immunglobuline

A. durch Affinitätschromatographie aus dem Serum aufgereinigte Immunglobulinfraktion

= polyklonaler Antikörper

das Gemisch weist eine hohe Bindungskraft auf, besitzt eine hohe Avidität

im Labor werden unterschieden (2):

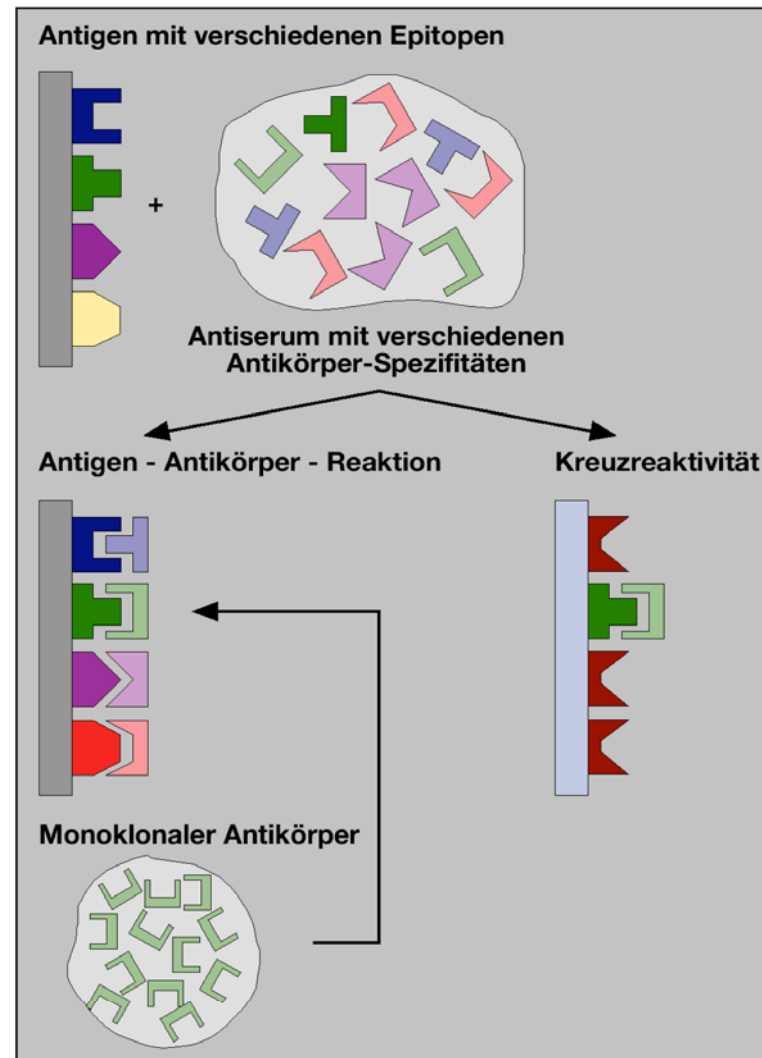
B. durch die Hybridomtechnik gewonnener Antikörper, der gegen ein einziges Epitop reagiert

= monoklonaler Antikörper

weist eine hohe Spezifität (Affinität) gegen sein jeweiliges Epitop auf, insgesamt aber evtl. schwächere Bindungskraft

Hybridom = durch Verschmelzen einer Plasmazytom-Zelle (eine permanent sich teilende Tumorzelle) mit einer Plasmazelle der gesuchten Spezifität

im Labor werden unterschieden (3):



im Labor werden unterschieden (4):

- **Antiserum**

Vollserum eines immunisierten Individuums

in dem sich der jeweilige Antikörper (Immunglobulin- oder γ -Globulinfraktion) neben anderen Blutbestandteilen befindet

häufig verwendet, da das Vollserum stabilisiert und antibakteriell wirksam ist (länger haltbar)