

Immunbiologie

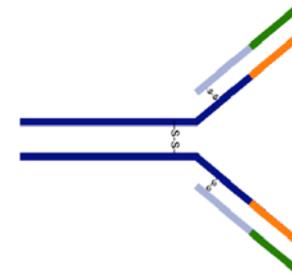
Teil 2

Diversität der Immunantwort (1):

- die Spezifität, die von einem Lymphozyten (sowohl B- als auch T-Lymphozyt) als Antigen bei der Induktion einer Immunantwort erkannt wird (afferenter Schenkel), ist die exakt gleiche, gegen die sich später die Immunantwort richtet (efferenter Schenkel)
- die Gesamtheit aller in einem Organismus verfügbaren Rezeptor-Spezifitäten wird als **Antigen-Rezeptor-Repertoire** bezeichnet
- die Erzeugung des Antigen-Rezeptor-Repertoirs findet in Abwesenheit von Antigenen in den primären lymphatischen Organen (Thymus, Knochenmark) statt

Diversität der Immunantwort (2):

- die Antigen-Rezeptoren bestehen auf
 - B-Lymphozyten aus einem monovalenten Molekül IgM (surface IgM, sIgM)
 - T-Lymphozyten aus dem T-Zell-Rezeptor
- beide Rezeptoren sind sehr ähnlich aufgebaut, aber chemisch nicht identisch
- die Spezifität der Rezeptoren liegt in der Konfiguration der variablen Anteile der Ketten begründet (siehe Ig-Molekül)
- die Erzeugung des Repertoires erfolgt durch **somatische Rekombination (Rearrangement, Umlagerung)**



Diversität der Immunantwort (3):

- die **Gen-Loci für die Immunglobuline** liegen auf drei verschiedenen Chromosomen (zwei für die leichten Ketten (λ , κ), einer für alle fünf schweren Ketten (μ , γ , α , ϵ , δ))
- jeder der drei Gen-Loci kodiert sowohl für den variablen (V) als auch den konstanten Anteil (C) der jeweiligen Kette
- die variablen Anteile der leichten und der schweren Ketten setzen sich aus mehreren Abschnitten (Domänen) zusammen, für die jeweils bestimmte **Gen-Segmente** kodieren:

für die leichten Ketten 2 Gen-Segmente:

V_L (**variable**) und J_L (**joining**)

für die schweren Ketten 3 Gen-Segmente:

V_H , J_H und zusätzlich eingeschaltet D_H (**diversity**)

Diversität der Immunantwort (4):

- für den konstanten Anteil der beiden leichten Ketten gibt es jeweils ein Gen-Segment C_{κ} bzw. C_{λ}
- für den konstanten Anteil der schweren Ketten existiert für jede Immunglobulin-Klasse bzw. jede Subklasse ein separates Gen-Segment C_{μ} $C_{\gamma 1}$ $C_{\gamma 2}$ $C_{\alpha 1}$ usf.
- in den Gen-Segmenten für die variablen Anteile der drei verschiedenen Ketten existiert jeweils eine unterschiedliche Anzahl von **Gen-Kopien**
- die Anzahl dieser Gen-Kopien in den Segmenten variiert bei einzelnen Individuen einer Spezies und zwischen den Spezies; die im folgenden genannten Zahlen beziehen sich auf den Menschen und stellen Durchschnittswerte dar

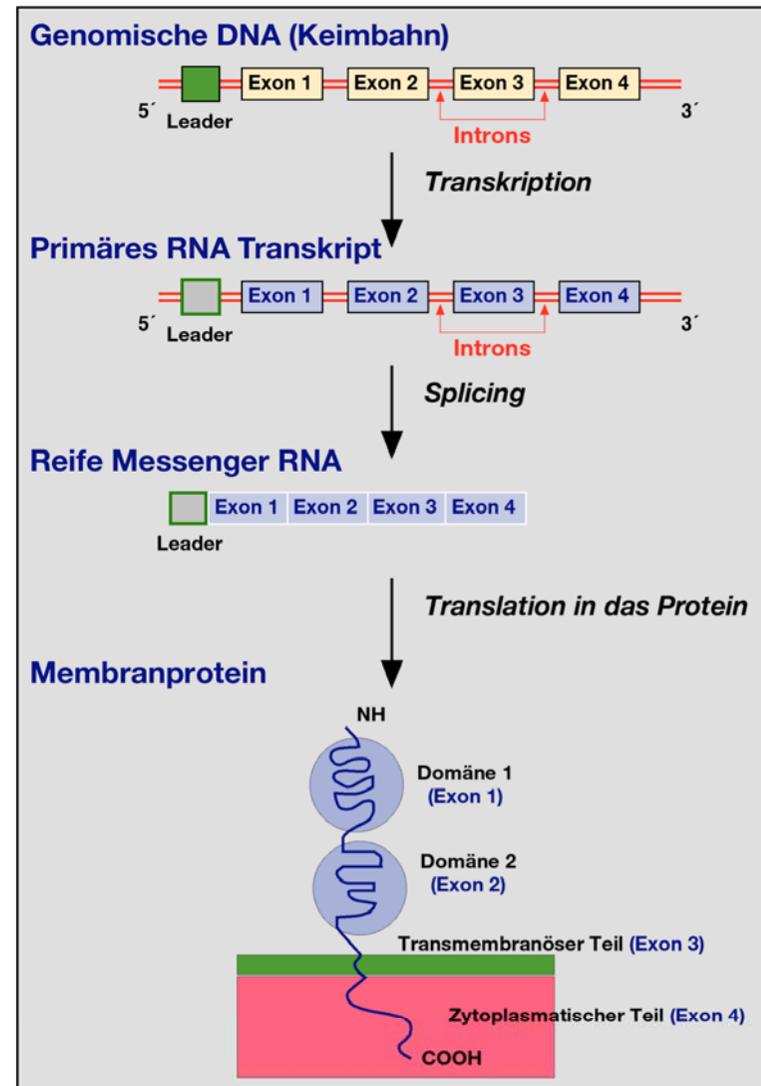
Diversität der Immunantwort (5):

Aufbau der Gen-Segmente für die variablen Anteile der Immunglobulin-Ketten

	schwere Kette	λ -Leichtkette	κ -Leichtkette
V-Gen-Segment	40	30	40
D-Gen-Segment	25		
J-Gen-Segment	6	4	5
Kombinations- möglichkeiten	$40 \times 25 \times 6$	30×4	40×5
	6.000	120	200
	$6.000 \times 320 = 1,9 \times 10^6$		

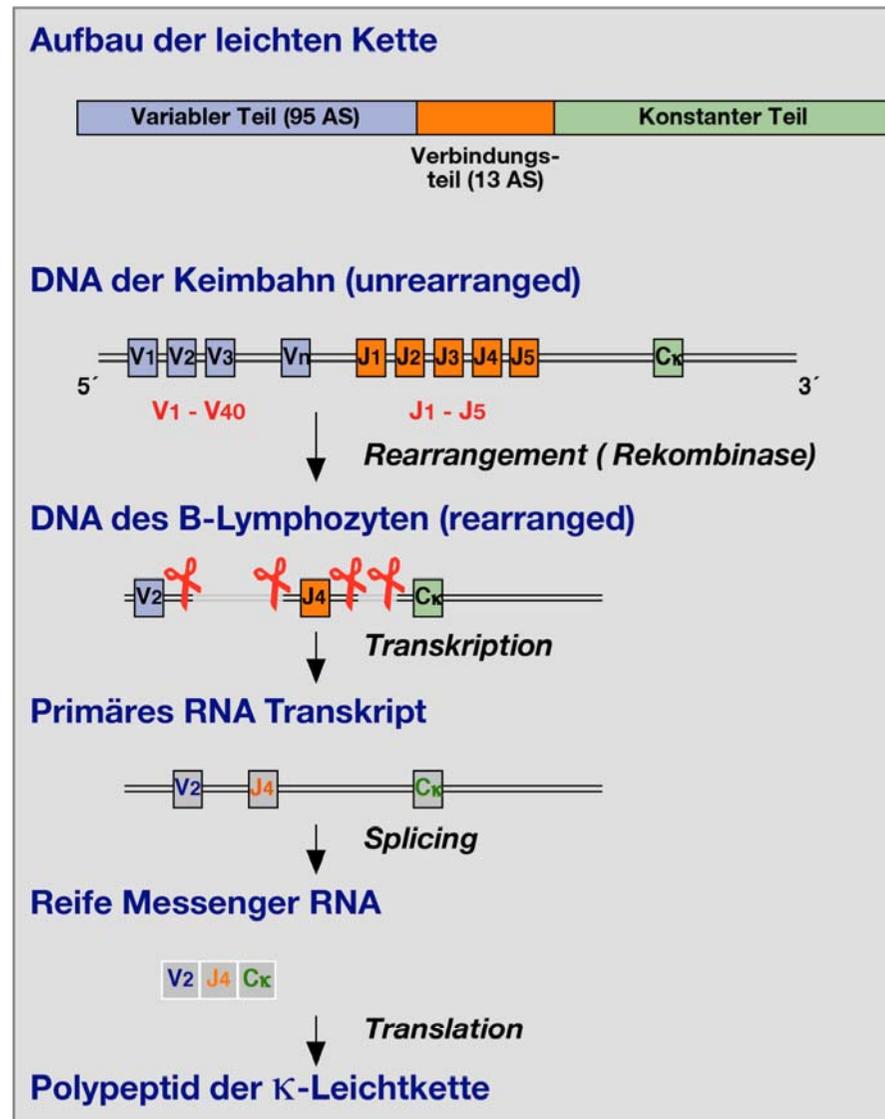
Diversität der Immunantwort (6):

**allgemeines Schema der
Synthese eines
Oberflächenproteins**



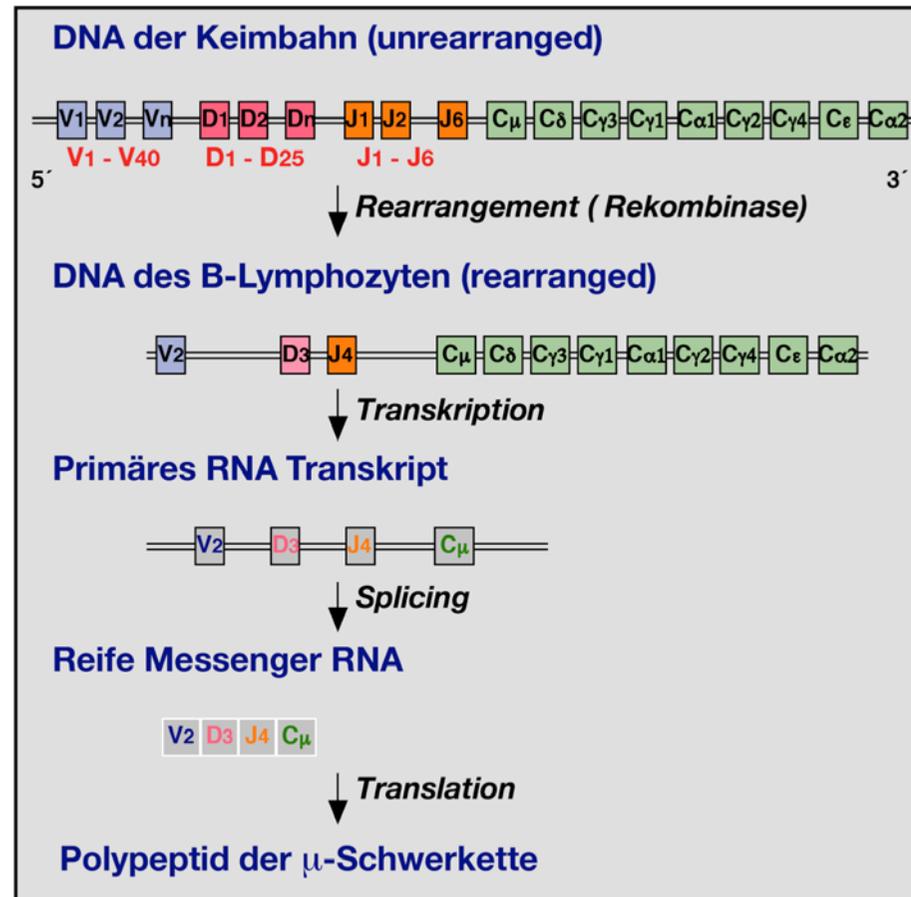
Diversität der Immunantwort (7):

Synthese einer κ -Leichtkette



Diversität der Immunantwort (8):

Synthese einer μ -Schwerkette



Diversität der Immunantwort (9):

- das **Rearrangement** findet während der Prägung der B-Lymphozyten im Knochenmark statt und bewirkt, daß aus den jeweiligen Gen-Kopien der einzelnen Gen-Segmente für die variablen Anteile nur ein einziges Gen erhalten bleibt, die übrigen Gen-Kopien werden mittels einer Rekombinase herausgeschnitten und existieren somit nicht mehr
- durch Vorgänge beim Zusammenfügen der einzelnen Gen-Segmente werden weitere Variationen in die variablen Kettenanteile erzeugt (junktionale Diversität)
- man rechnet mit rund 10^{11} verschiedenen Rezeptor-Spezifitäten bei B-Lymphozyten (nochmals: eine Zelle eine Spezifität!)

Diversität der Immunantwort (10):

- **eine weitere Möglichkeit zur Modifikation der Rezeptoren auf B-Lymphozyten besteht, nach erfolgtem Antigen-Kontakt, durch den Vorgang der somatischen Hypermutationen im Rahmen der Affinitäts-Reifung in den Keimzentren der sekundären lymphatischen Organe (s.u.)**
- **von den Gen-Segmenten für den konstanten Teil der schweren Kette werden immer zuerst die Gen-Segmente für die C_μ oder die C_δ Kette exprimiert, so daß primär immer ein IgM bzw. IgD (sowohl für den Rezeptor und wie auch für den produzierten Antikörper) erzeugt wird**
- **nach der Synthese von leichter und schwerer Kette verbinden sich beide zu einem Immunglobulinmolekül**

Diversität der Immunantwort (11):

- der Vorgang des Wechsels von IgM zu einer anderen Immunglobulin-Klasse (IgG, IgA oder IgE) wird als **Klassen-** oder **isotype-switching** bezeichnet
- dabei bleibt die Spezifität der variablen, antigenbindenden Anteile unverändert, nur die Effektorfunktionen des Immunglobulins ändert sich
- dieser Vorgang findet nur unter dem Einfluß von Antigenen und von T-Zell-Faktoren statt, also im Rahmen einer Immunantwort (!)
- für den switch zu IgG, IgA oder IgE findet ein erneutes Rearrangement im konstanten Anteil der schweren Kette statt; die dabei „nicht genutzten“ Gen-Segmente für den konstanten Teil werden herausgeschnitten und stehen damit nicht mehr zur Verfügung (es gibt kein zurück)

Diversität der Immunantwort (12):

- analoge Vorgänge wie bei der Erzeugung des Immunglobulin-Repertoirs laufen bei der Erzeugung des Repertoirs der **T-Zell-Rezeptoren (TCR)** ab
- der variable, das Antigen erkennende Teil des T-Zellrezeptors wird von jeweils zwei Ketten gebildet
- dazu stehen insgesamt vier Kettentypen zur Verfügung (α , β , γ , δ)
- nach ihrem jeweiligen Vorkommen werden zwei Arten von T-Zellen unterschieden: α : β -T-Zellen sowie γ : δ -T-Zellen
- im peripheren Blut 95 : 5 %; die tatsächliche Funktion der γ : δ -T-Zellen ist immer noch unklar

Diversität der Immunantwort (13):

- analog den Gen-Loci für die leichten und schweren Ketten der Immunglobuline sind die Gen-Loci der TCR-Ketten mit ihren Gen-Segmenten aufgebaut
- neben einem Gen-Segment für den konstanten Anteil der Ketten gibt es:
 - α - und γ -Kette: V und J-Segmente (wie Ig L-Kette)
 - β - und δ -Kette: V, D und J-Segmente (wie Ig H-Kette)
- auch hier ergibt sich aus der Kombination der Gen-Kopien für die α - und β -Kette eine große Anzahl verschiedener Rezeptor-Spezifitäten

Diversität der Immunantwort (14):

Aufbau der Gen-Segmente für die variablen Anteile der α - und β -Kette des TCR

	α -Kette	β -Kette
V-Gen-Segment	70	52
D-Gen-Segment		2
J-Gen-Segment	61	13
Kombinationsmöglichkeiten	70 x 61	52 x 2 x 13
	4.270	1.352
	$5,8 \times 10^6$	

Diversität der Immunantwort (15):

- der TCR besteht außerdem aus einem fünfkettigen Glykoprotein-Komplex mit der Bezeichnung **CD3**
- die Signalübertragung erfolgt nicht über den TCR selbst sondern über **CD3**, an das eine Tyrosinkinase gebunden ist
- neben TCR und **CD3** gibt es **Co-Rezeptoren** auf T-Zellen und zwar **CD4** und **CD8**
- dabei findet man **CD4** auf T-Helferzellen und **T_{reg}**-Zellen und **CD8** auf zytotoxischen T-Lymphozyten (im peripheren Blut 60 : 30 %)
- beide Moleküle sind invariabel sowie hoch konserviert, sie gehören ihrem Aufbau nach zur sog. Immunglobulin-Superfamilie

Diversität der Immunantwort (16):

- **die Liganden der beiden Co-Rezeptoren sind Produkte von Genen des Haupthistokompatibilitätskomplexes
= major histocompatibility complex = MHC**
- **und zwar:**
 - für das CD4 von Klasse-II-MHC-Molekülen**
 - für das CD8 von Klasse-I-MHC-Molekülen**
- **über diese Co-Rezeptoren wird die Interaktion der verschiedenen T-Lymphozyten-Arten mit bestimmten Gruppen von Zellen festgelegt, die entweder Klasse-I- oder Klasse-II-MHC-Moleküle auf ihrer Oberfläche exprimieren**

Eine Erläuterung:

- **CD = cluster of differentiation**
- **historisch wurden damit jeweils alle seinerzeit verfügbaren monoklonalen Antikörper, die ein bestimmtes Molekül erkennen, bezeichnet (in vielen Labors viele verschiedene Antikörper)**
- **die Einführung von Workshop zur Vergabe von "CD-Nummern" sollte vor allem der Vereinheitlichung dienen**
- **heute bezeichnet CD xxx das Molekül selbst; damit wird eine vereinheitlichte Bezeichnung der häufig mit unterschiedlichen Namen belegten Moleküle erreicht**
- **derzeitig gibt es rd. 240 mittels einer CD-Nummer definierte Substanzen**