

Grundlagen der Immunologie

4. Vorlesung

Definition der Antigene

Antigenspezifische Erkennungsmoleküle:

B-Zell und T-Zell-Rezeptoren, Antikörper

Definition der Antigene

Definition der Antigene

László Detre: **Antikörper-Generator = ANTIGEN**

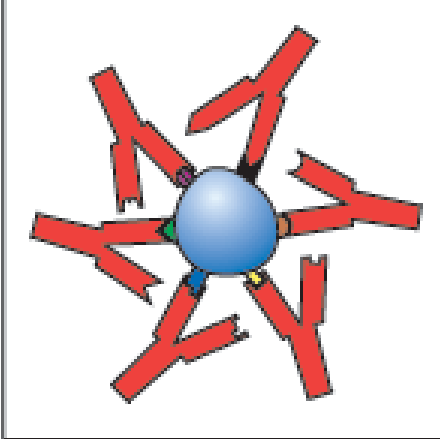
- Ursprüngliche (alte) Definition: Antigen ist eine **fremde** Substanz, die eine Immunantwort induzieren kann.
- Heutige Definition: Antigen ist eine Substanz, die von T-Zell- und B-Zell-Rezeptoren erkannt wird und eine **aktive spezifische Immunantwort oder Toleranz** auslöst, die von MHC-Molekülen bestimmt wird.

Grundlegende Begriffe

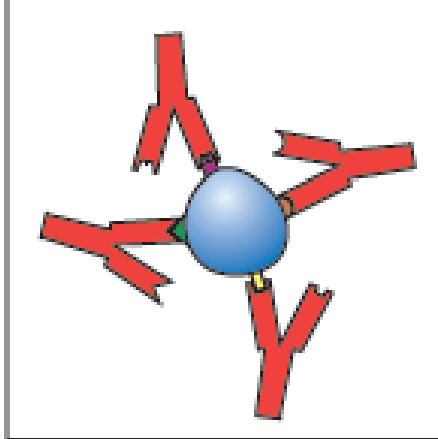
- **Immunogen:** Substanz, die in einem Organismus eine spezifische Immunantwort auslösen kann
- **Epitop (Antigendeterminant):** ein kleiner Abschnitt des Antigens, der von einem Antikörper, BcR oder TcR erkannt wird.
- **Hapten:** eine niedermolekulare Substanz, die selbst nicht immunogen ist, aber wenn sie an einen Träger (Carrierprotein) gebunden wird, induziert sie die Bildung haptenspezifischer Antikörper.
- **Carrier (Träger):** ein unspezifisches Trägerprotein, das Haptene koppeln kann, um sie immunogen zu machen.

Epitope eines Antigens

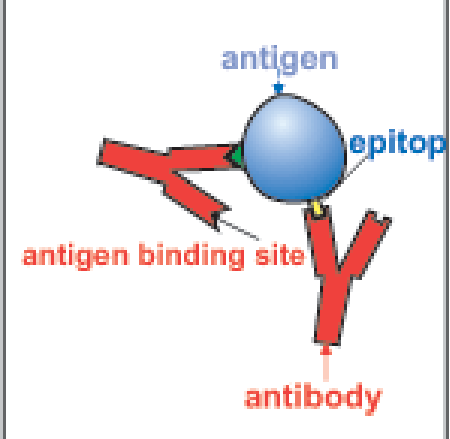
the surface of an antigen possesses 6 epitops



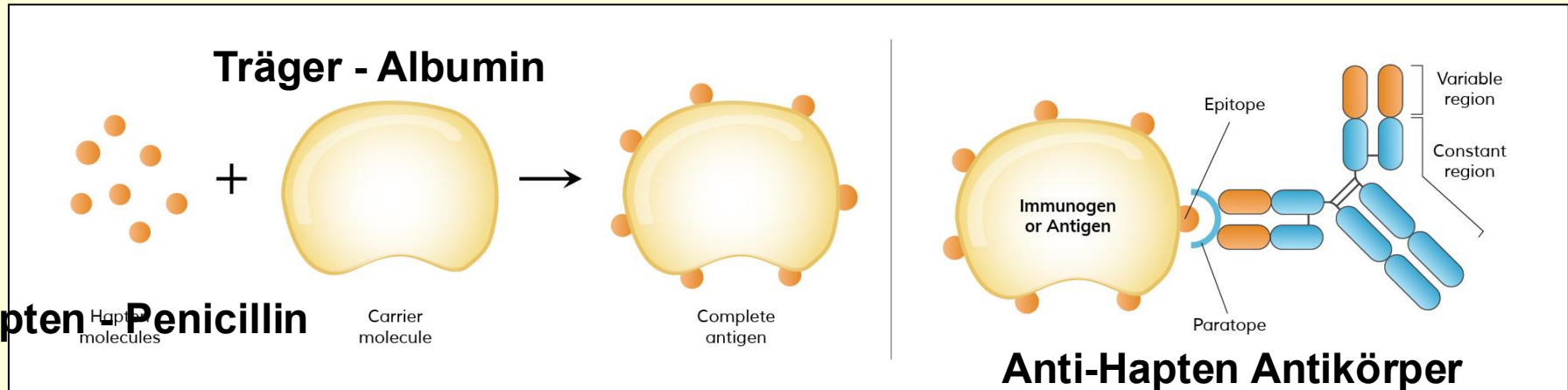
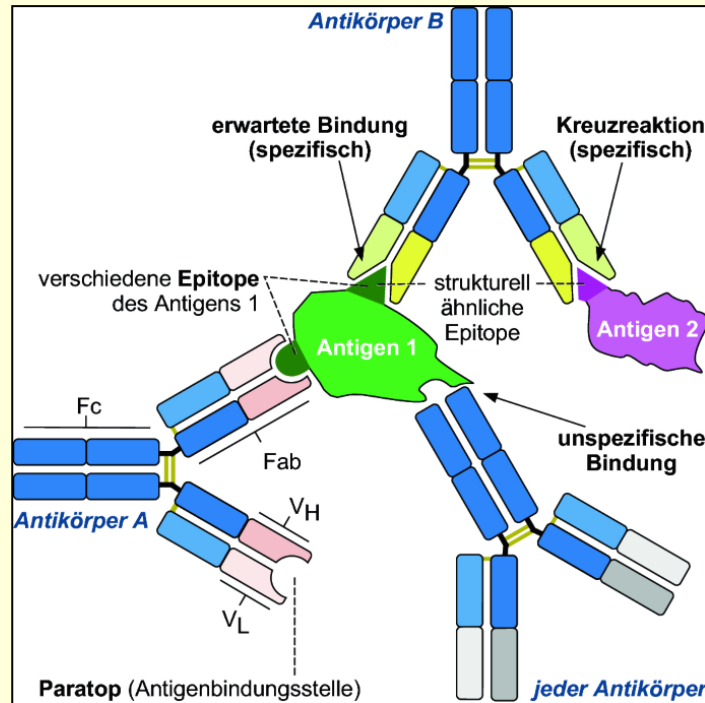
the surface of an antigen possesses 4 epitops



the surface of an antigen possesses 2 epitops



Der Unterschied zwischen Epitop und Hapten



Eigenschaften von Antigenen beeinflussen deren Immunogenität

1. Physikochemische Eigenschaften von Antigenen (Immunogen Molekülen):
2. Molekülgröße > 100 kDa
3. Chemische Komplexität, Struktur des Antigens
4. „Fremdheit“- phylogenetische Unterschied zwischen Antigen und körpereigenen Proteinen
5. Antigendosis
6. Einstiegsstelle - Lokalisation – anatomische Ort

Klassifizierung der Antigene

1. nach ihrer Herkunft

- a. natürlich vorkommende Antigene → Proteine, Kohlenhydrate, Nukleinsäuren, bakterielle Toxine, Blut- und Gewebezellen
- b. künstliche Antigene → Dinitrophenylierte Proteine und Kohlenhydrate
- c. syntetische Antigene → Polyaminosäuren, Polypeptide

2. nach chemischen Gesichtspunkten

- a. Proteine → Hormone, Enzyme, Serum-, Ei-, Milchproteine
- b. Kohlenhydrate → Dextran, Lävulin, Blutgruppensubstanzen
- c. Nukleinsäuren → DNS, RNS
- d. Konjugierte Antigene → Dinitrophenylierte Proteine
- e. Polypeptide → Polymere von Aminosäuren
- f. Lipide → Cholesterin, Lecithin

Klassifizierung der Antigene

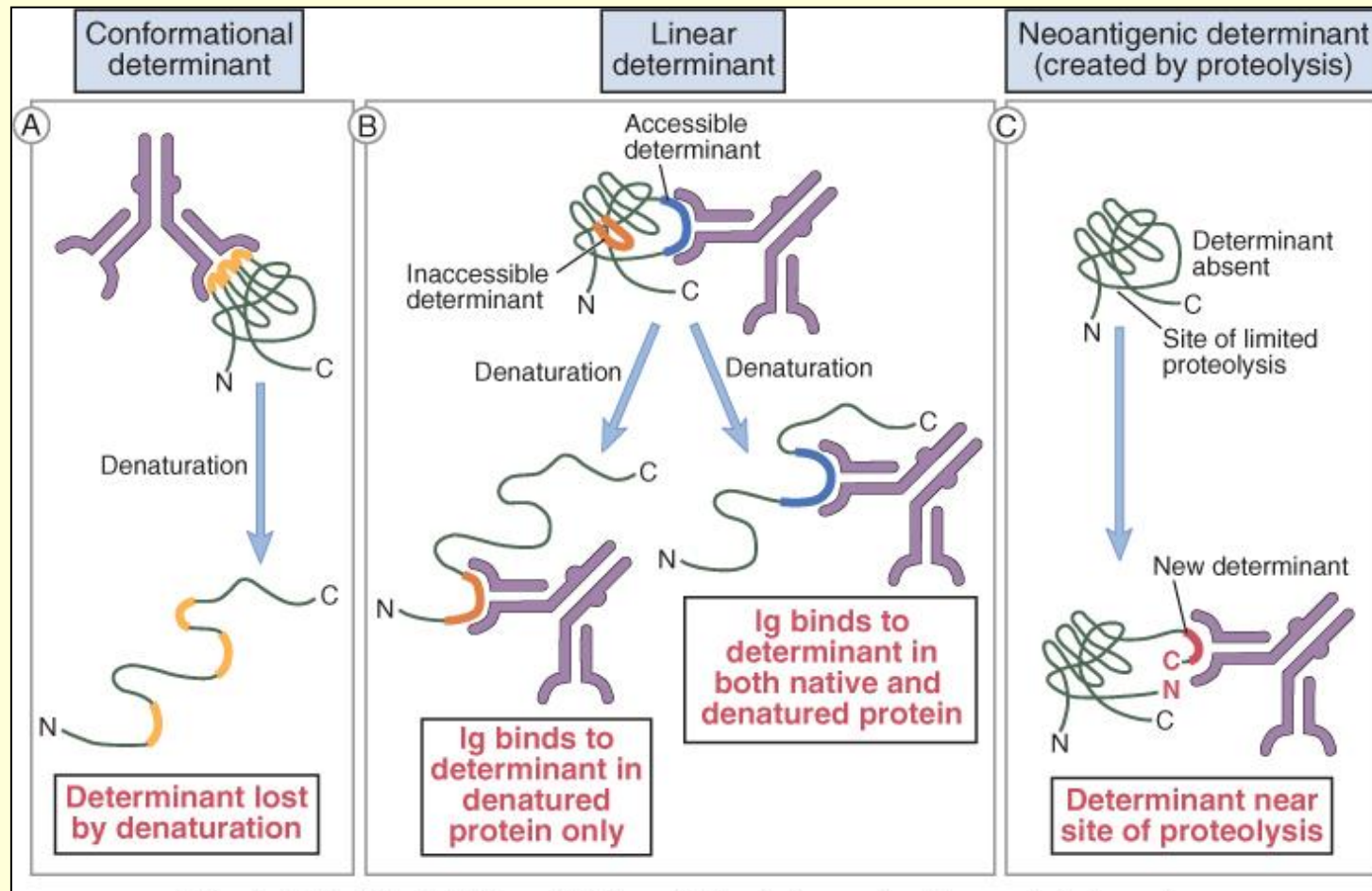
3. Nach der genetischen Beziehung

- | | | | |
|----|--------------------------|---|--|
| a. | Autoantigene (autologes) | → | stammen aus dem eigenen Organismus |
| b. | Isoantigene | → | stammen aus einem genetisch identischen (syngen) Spender |
| c. | Alloantigene (allogenes) | → | stammen aus einem nicht verwandten Spender derselben Spezies |
| d. | Xenoantigene (xenogen) | → | stammen aus einem Spender einer anderen Spezies |

zwischen Spender und Empfänger

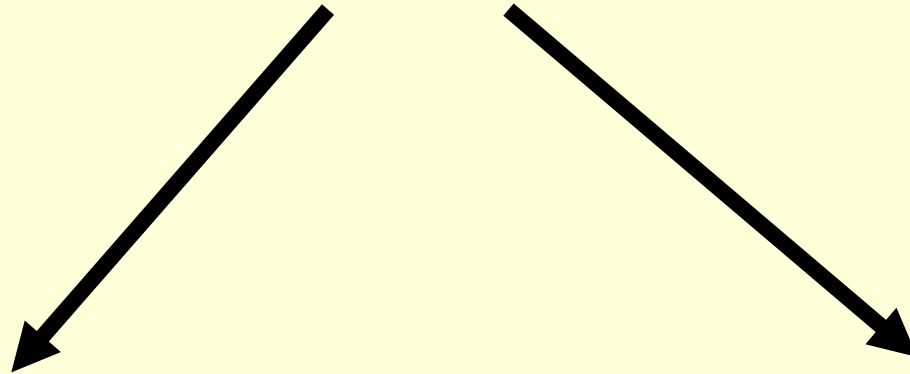
- **Epitop** (von griech. epi „auf, bei“ und topos „Ort“) ist eine molekulare Struktur, die in einem als Antigen wirksamen Molekül vorkommt und die durch Antikörper bzw. den T-Zell-Rezeptor über deren Antigen-Bindungsstellen spezifisch erkannt wird (**antigene Determinante**). Nur kleine Bereiche eines Makromoleküls lösen eine Immunreaktion aus und nur mit ihnen reagieren die entsprechenden Antikörper. Große Moleküle haben daher eine Vielzahl verschiedener Epitope, die auch in verschiedenen Molekülverbänden vorhanden sein können.
- Es wird zwischen **kontinuierlichen** (auch lineare oder Sequenzepitope genannt) **und diskontinuierlichen Epitopen** (auch Konformationsepitope) unterschieden (s. Abb.).
- **T-Zellen erkennen** über ihren Rezeptor typischerweise **kontinuierliche Peptidepitope**, die ihnen zusammen mit HLA-Antigenen in einem Komplex präsentiert werden (Antigenpräsentation)
- **Antikörper** (IgG-, IgM-, IgE-Antikörper) sind primär gegen **Konformationsepitope** an der dreidimensionalen Oberfläche von Antigenen gerichtet. Diese bestehen aus diskontinuierlichen Abschnitten der **Proteinkette**, **sowie aus nicht- Proteindeterminanten wie Kohlenhydraten oder Lipiden.**

B-Zellen erkennen lineare- und Konformationsepitope



Moleküle der Immunologischen
Erkennung:
B-Zell und T-Zell-Rezeptoren,
Antikörper,

Immunologische Erkennung mit Erkennungsmolekülen (Rezeptoren)



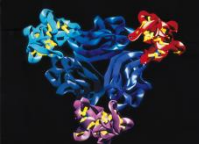
Angeborene Immunität

allgemeine mikrobielle
Molekülmuster

(„pattern recognition receptors“ PRR)

Erworbene Immunität

Antigenspezifisch (EPITOP)

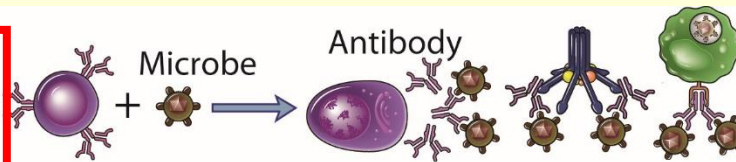


Erkennungsmoleküle

	Angeborene Immunität	Erworbene Immunität
Specificity	For pathogen-associated molecular patterns (PAMPS) Different microbes Identical mannose receptors	Für strukturelle Details zu beliebigen Molekülen Different microbes Distinct antibody molecules
Receptors	Encoded in germline (pattern recognition receptors) Toll-like receptor N-formyl methionyl receptor Mannose receptor	kodiert durch Lymphozytengene, die durch somatische Rekombination entstehen Ig + BCR TCR
Distribution of receptors	Non-clonal	Klonal

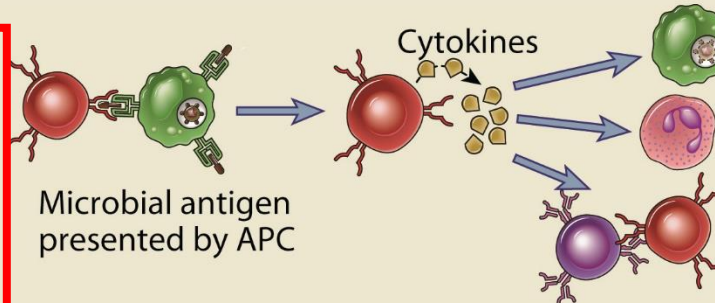
Lymphozytenklassen

B lymphocyte



Antikörperproduktion
complement activation

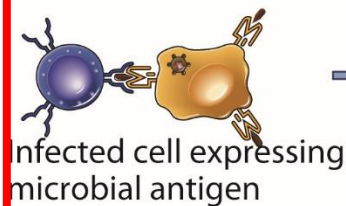
Helper T lymphocyte



Zytokinproduktion, Immunregulation

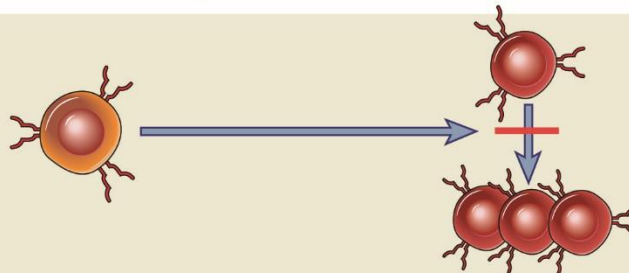
Activation of T and B lymphocytes

Cytotoxic T lymphocyte (CTL)



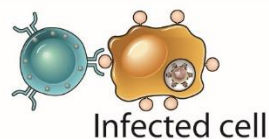
Abtötung infizierter Zellen

Regulatory T lymphocyte



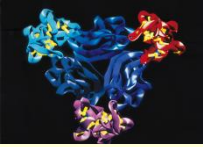
Unterdrückung anderer Zellen

Natural killer (NK) cell



Abtötung infizierter Zellen

Fig. 1-5



Reifung der Lymphozyten

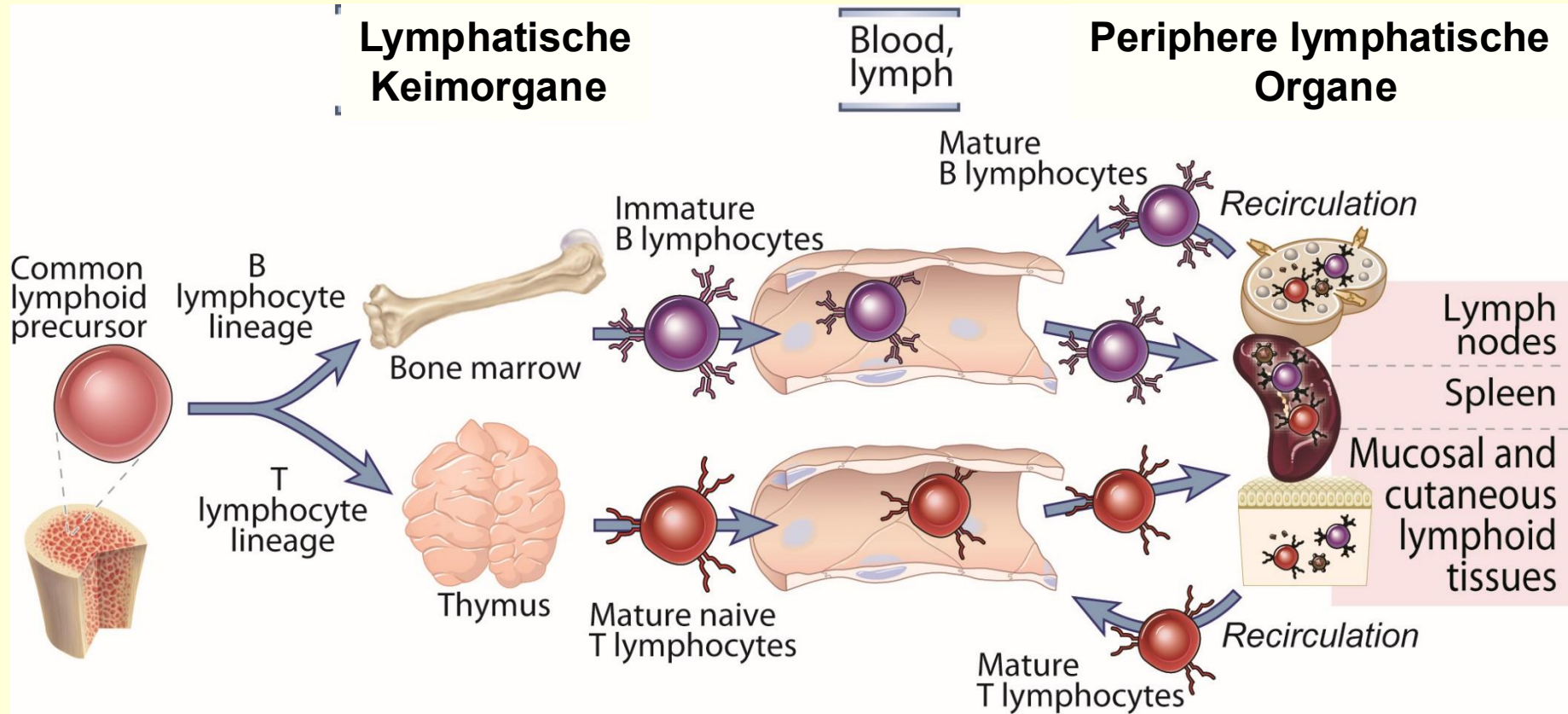


Fig. 2-5

Die Hypothese der klonalen Selektion

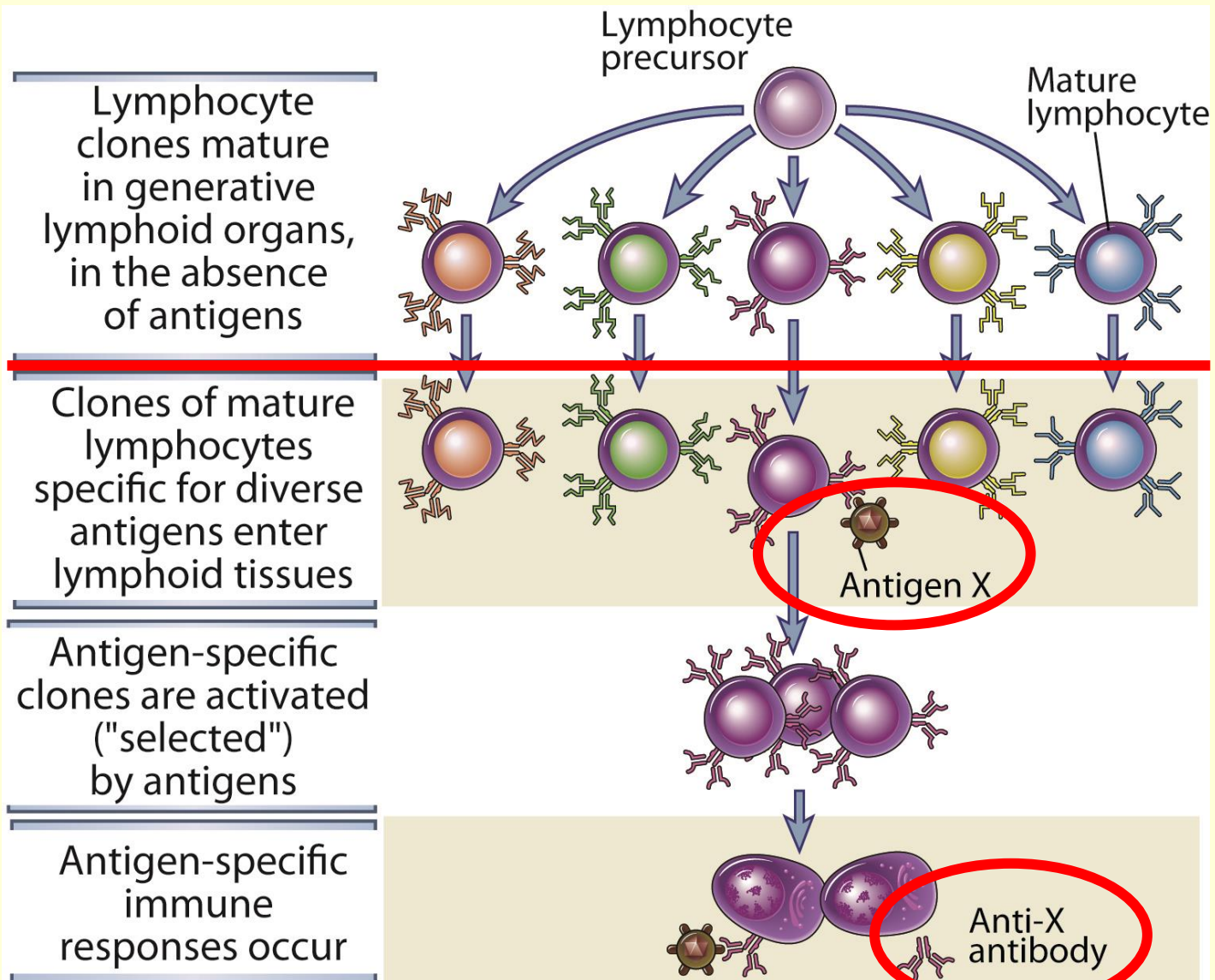
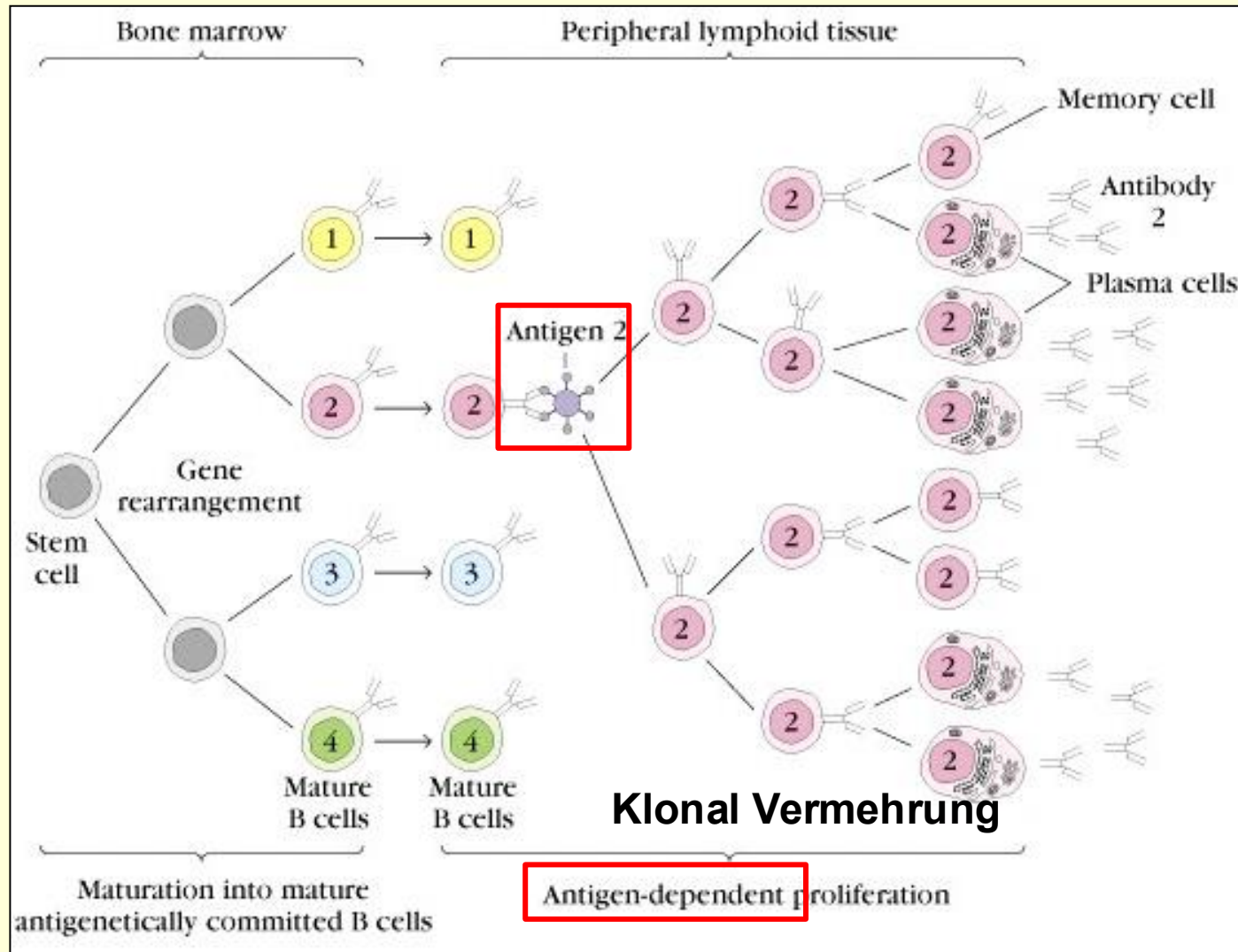


Fig. 1-6

Lymphozytendifferenzierung

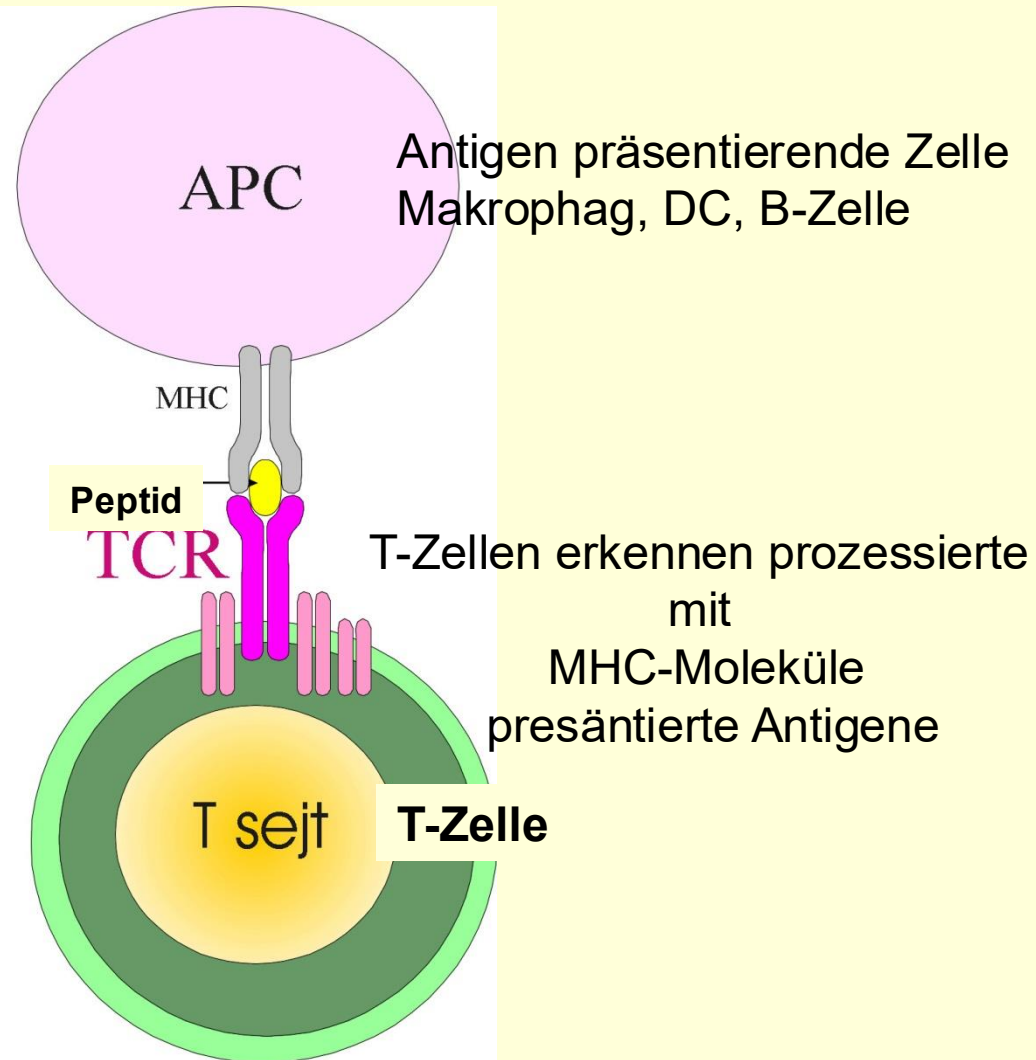
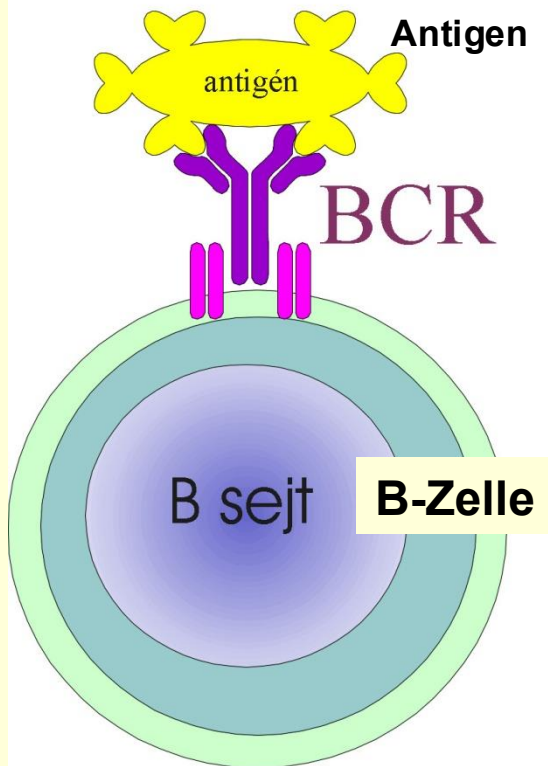
Primäre (Zentrale) und Periphere Lymphozytendifferenzierung



Moleküle der Immunologischen
Erkennung:
B-Zell und T-Zell-Rezeptoren,
Antikörper,

Unterschiede zwischen B- und T-Zellen in der Antigenerkennung

B-Zellen erkennen Antigene
in Lösung oder an Zelloberflächen

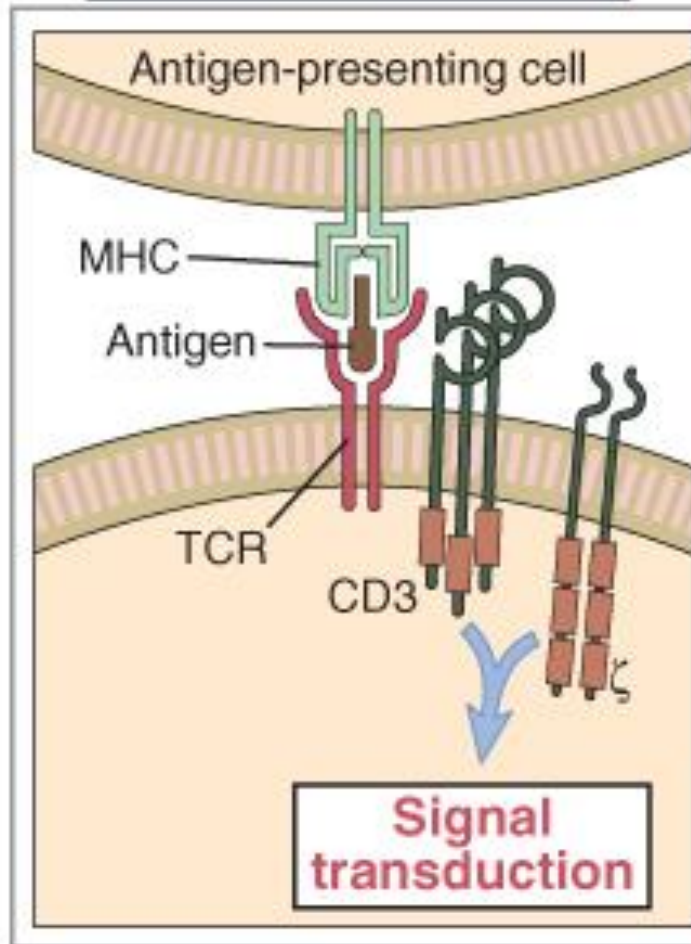


T-Zellen erkennen prozessierte
mit
MHC-Moleküle
presäntierte Antigene

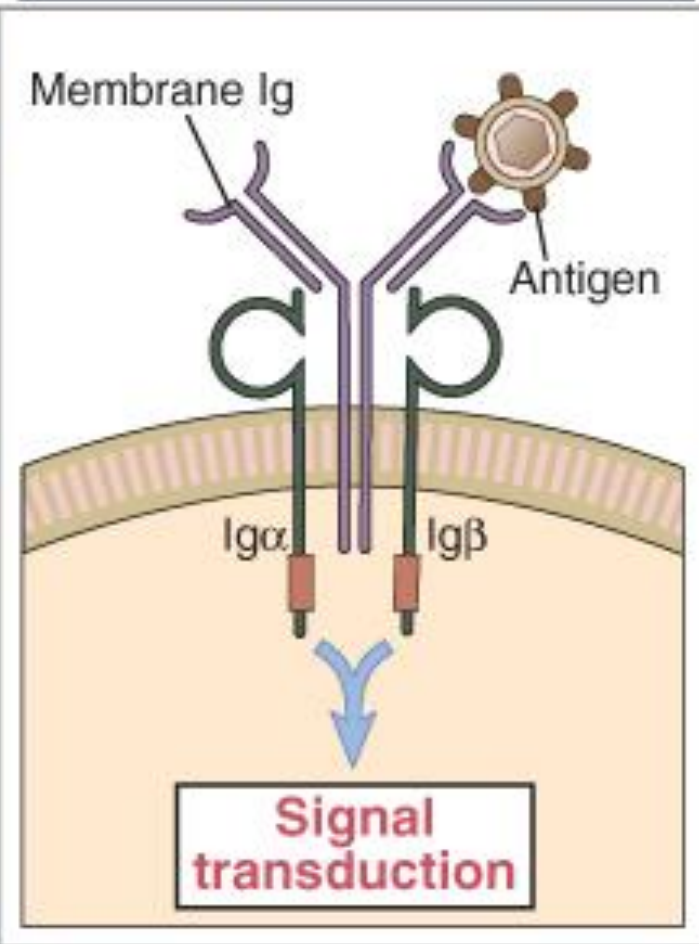
Charakteristische Eigenschaften der Antigenerkennung durch T-und B-Zellen

	B-Zelle	T-Zelle
<i>Vorliegen des Antigens</i>	In löslicher Form, oder an der Oberfläche von Partikeln oder Zellen	An eigenem MHC-Molekül gebunden auf der Zelloberfläche
<i>Natur des Antigens</i>	<u>native</u> Proteine, Kohlenhydrate, Lipide, Metalle usw.	Peptide
<i>Ligand</i>	konformationelle oder lineare Determinante	MHC-Peptid-Komplex
Rezeptor	BcR- bivalent Hapten-spezifisch	TcR –monovalent MHC+Peptid-spezifisch
<i>Mitwirkung anderer Zellen</i>	-	Antigenpräsentierende Zelle (APC)
<i>Antigen prozessierung</i>	-	Enzymatischer Abbau und Peptidtransport in der APC
<i>Korezeptoren</i>	CD19, CD21, CD22, CD40	CD4, CD8, CD28/ CTLA4, CD2, CD45, CD38

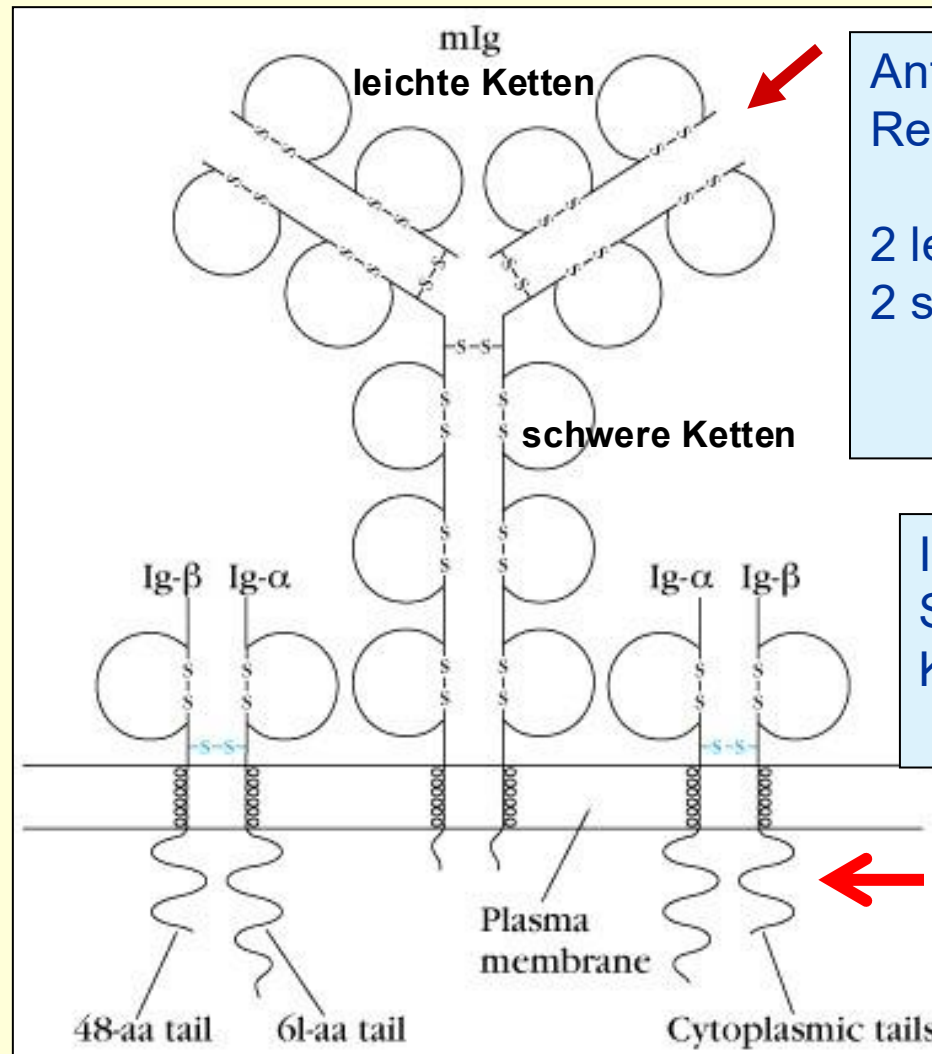
T-Zell-Rezeptor - TCR



B-Zell-Rezeptor – BCR = Immunglobulin



Aufbau von B-Zell-Rezeptorkomplex (BcR)



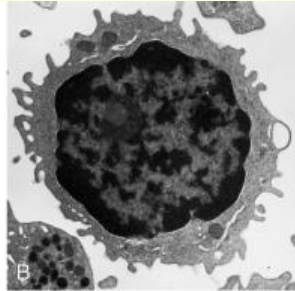
Antigenerkennungs-Region:

2 leichte Ketten
2 schwere Ketten

Igαβ sind
Signaltransduktions-
Ketten des BcRs

Signalübertragung

B-Zelle Aktivierung



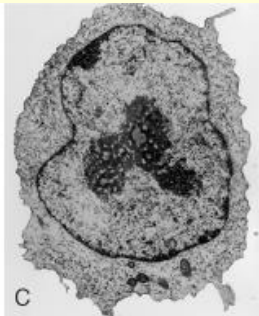
Ruhende B-Zelle

© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Antigenerkennung



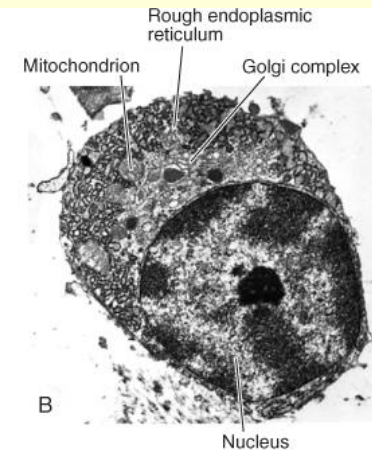
Aktivierte B-Zelle



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com



Plasmazelle

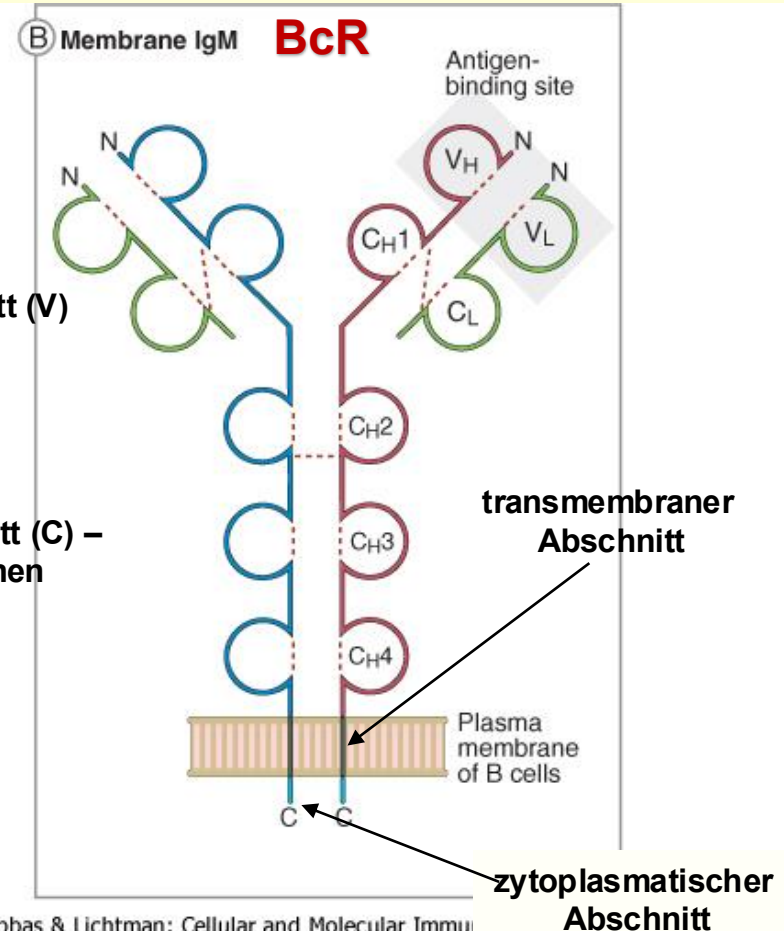
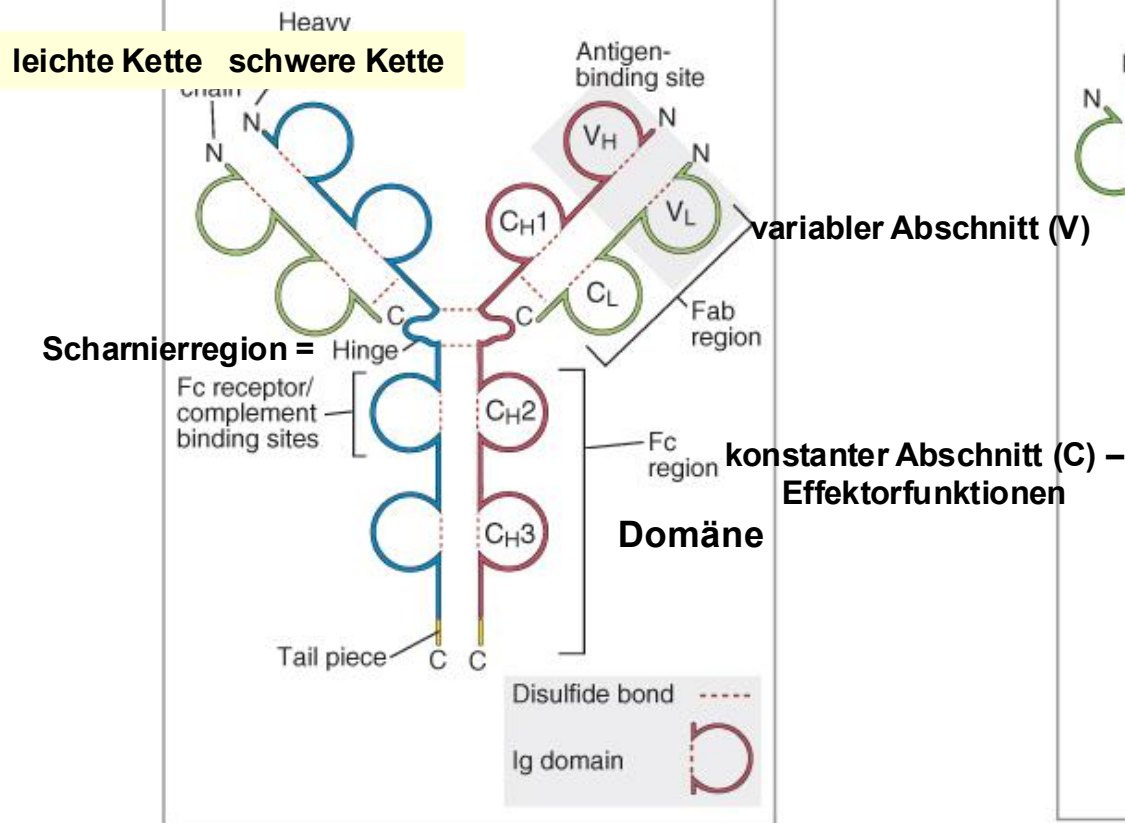


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Klonale Vermehrung

Die Struktur des Ig-Moleküls und des B-Zell-Rezeptors

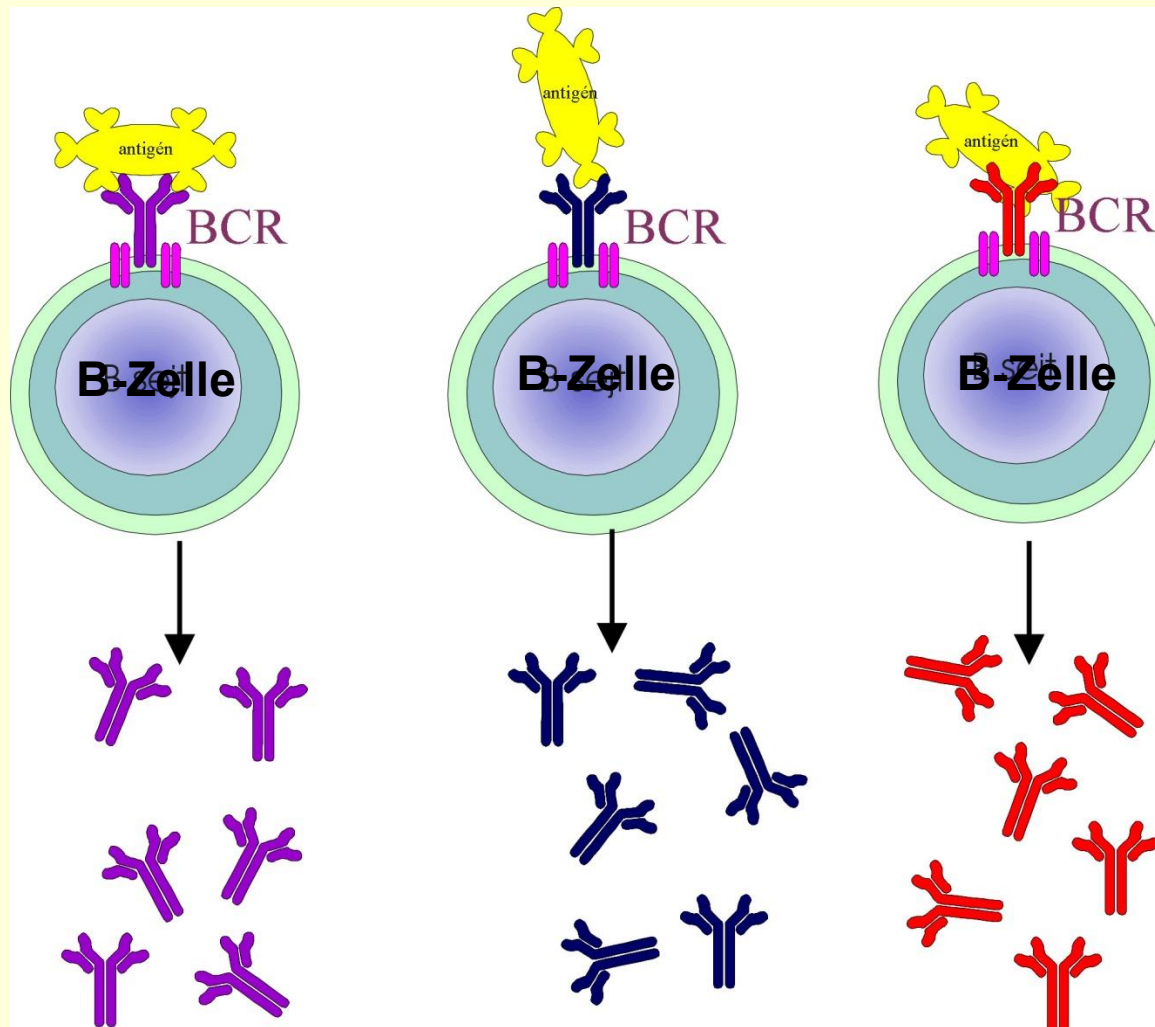
sekretorische Immunglobulin



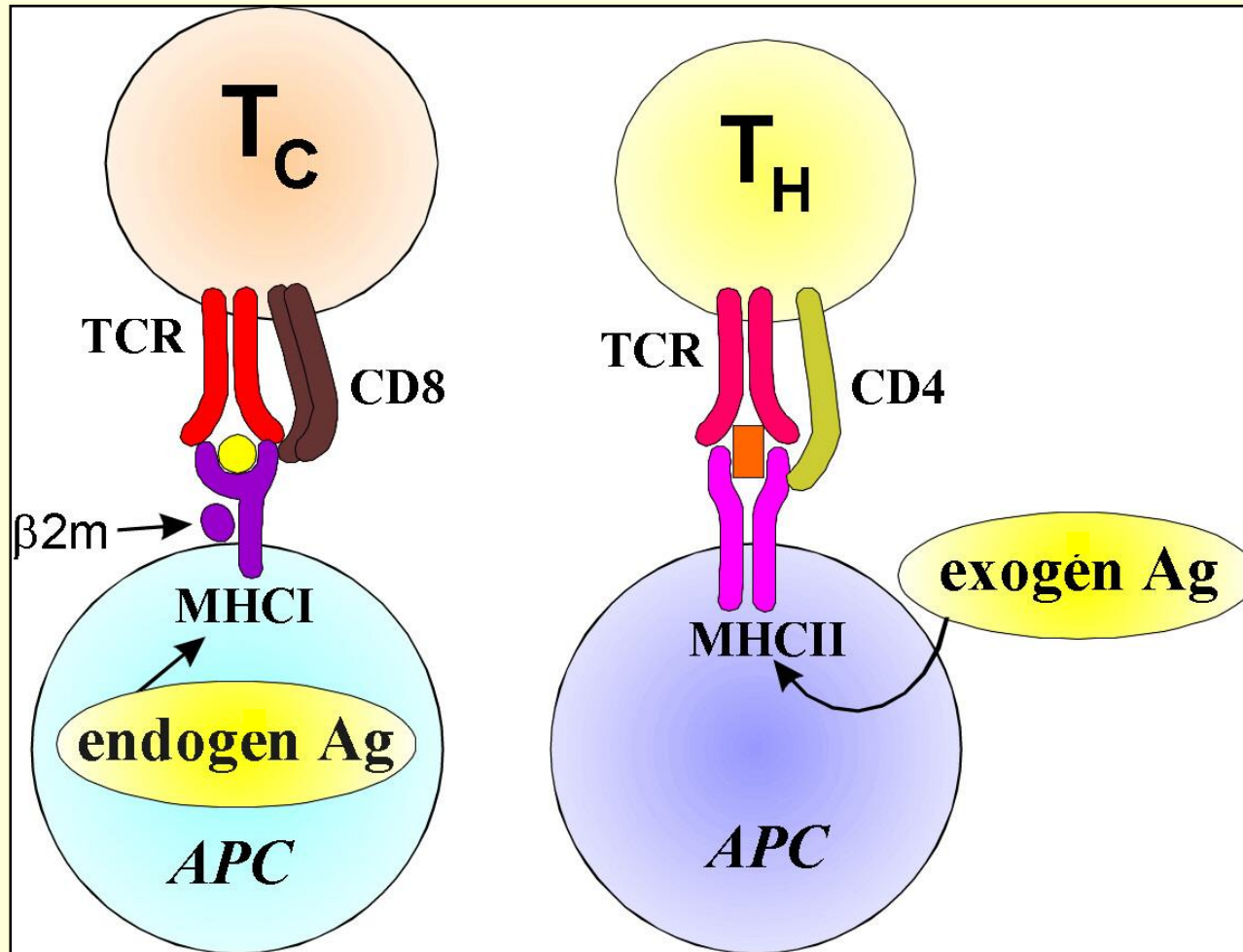
Charakter der Immunoglobuline

- ***Monofunktionaler* Charakter vor der Antigenbindung → BcR**
spezifische Antigenerkennung und –bindung
- ***Polyfunktionaler* Charakter nach der Antigenbindung → sekretorische Immunglobulin**
 1. Aktivierung des Komplementsystems,
 2. Signaltransduktion,
 3. Bindung an unterschiedliche immunologische Effektorzellen durch Fc-Rezeptoren, usw.

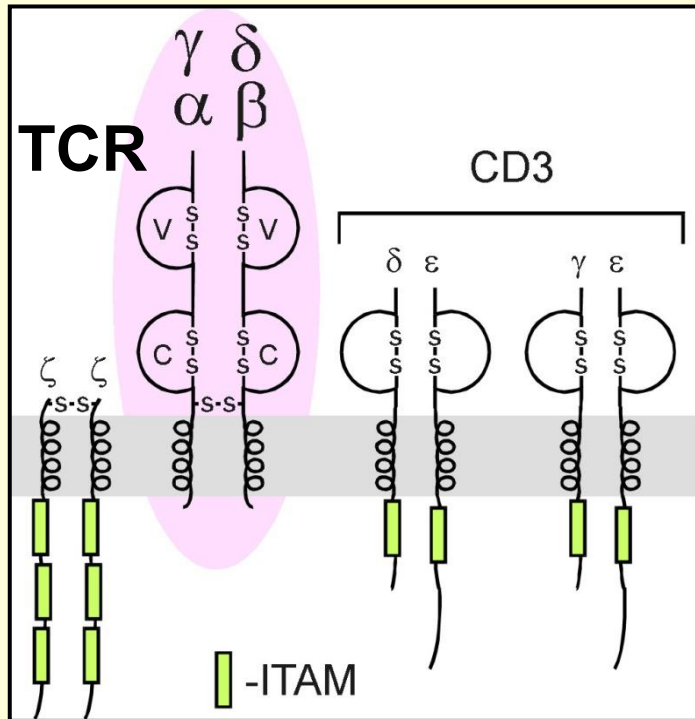
Das komplexe Antigen löst eine polyklonale Immunantwort aus, die zur Bildung verschiedener Antikörper führt



Unterschiede zwischen Th- und Tc- Zellen in der MHC-abhängigen Antigenerkennung



Aufbau von T-Zell-Rezeptorkomplex (TCR)



TCR ~ 30 000/Zelle

Antigenerkennungs-Ketten:
α, β oder γ, δ Heterodimere

Signalübertragungs-Ketten:
CD3 γ, δ, ε, ζ

ITAMs: Immunorezeptor Tyrosine
Activation Motifs

Domänenstruktur

T-Zell-Rezeptorkomplex

Antigenspezifische Ketten: TcR- $\alpha\beta$ (97% der T-Zellen)

Funktion: MHC-Peptid-Erkennung

TcR- $\gamma\delta$ (3% der T-Zellen)

Funktion: Peptid-, Lipid-,
Kohlenhydraterkennung

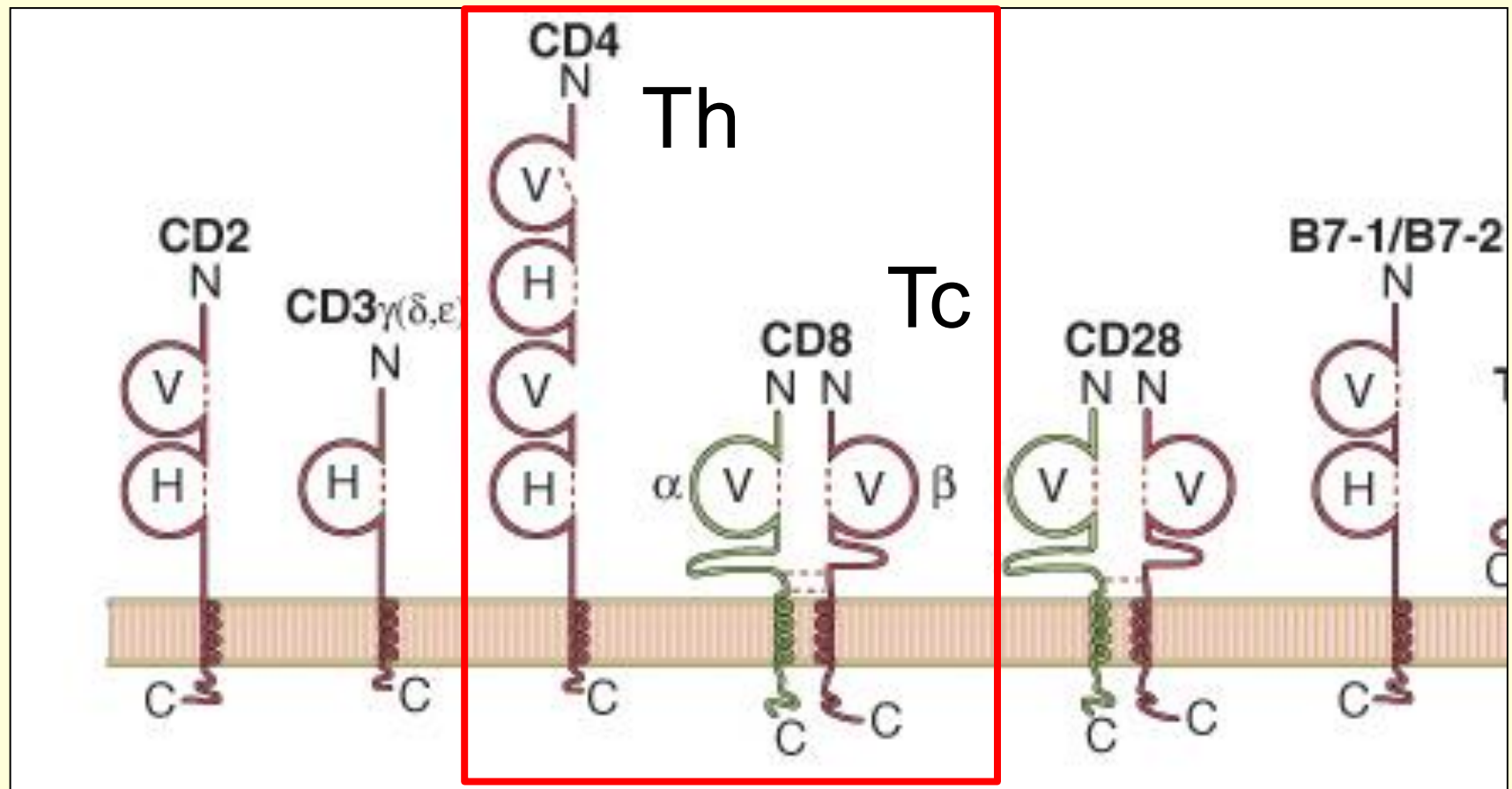
Akzessorische Moleküle: CD3 gamma, delta, epsilon, zeta,
eta Ketten

Funktion: Signalisierung → Transportsignale für die TCR-
antigenspezifischen Ketten (beide $\alpha\beta$, $\gamma\delta$ TcR) von der Zelloberfläche

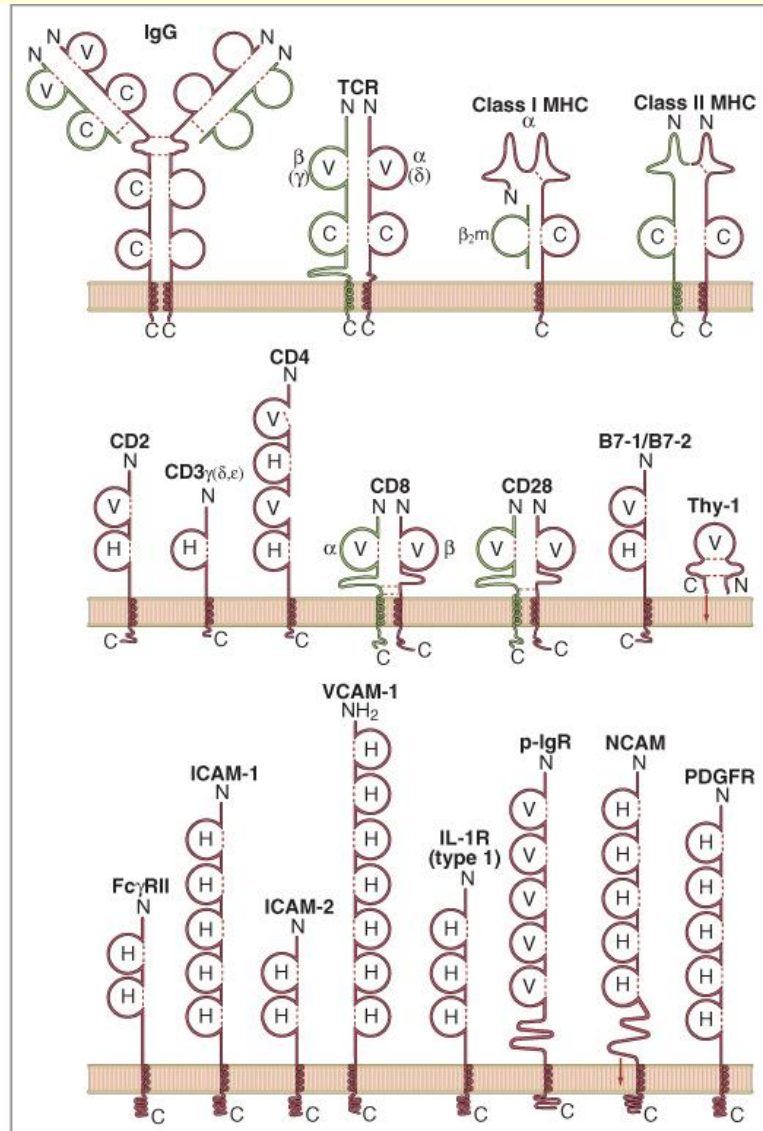
Korezeptoren: CD4 oder CD8 (TcR- $\alpha\beta$ T-Zellen)

Funktion: MHC-Restriktion, Signalisierung

T-Zell Korezeptoren



„Immunglobulin-Superfamilie“



antigenspezifische
Erkennungsmoleküle

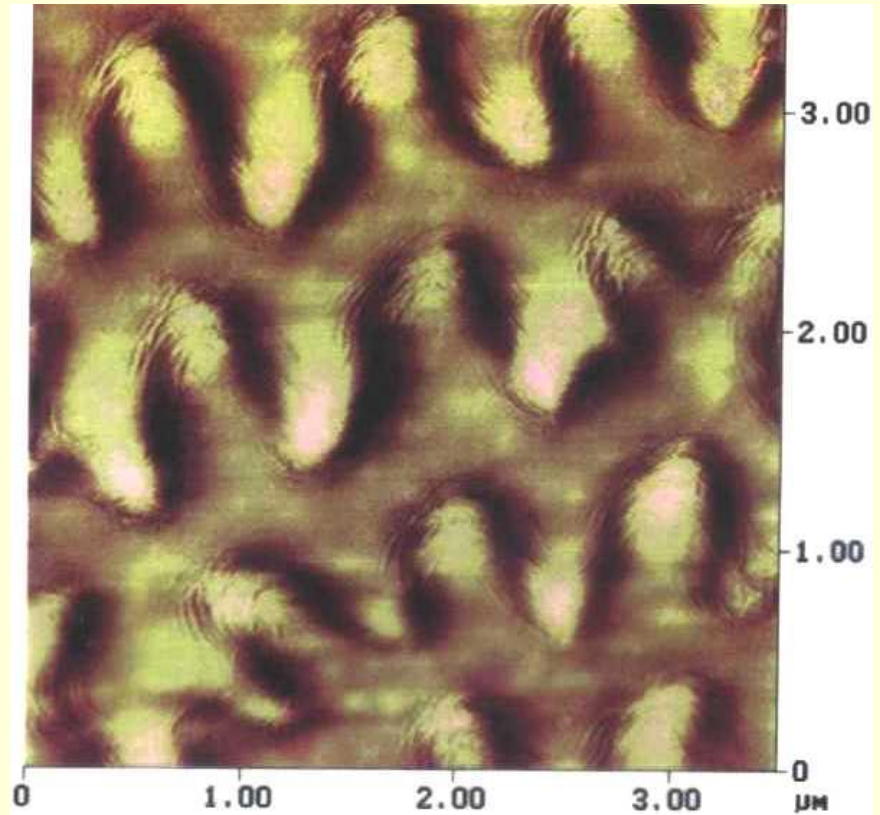
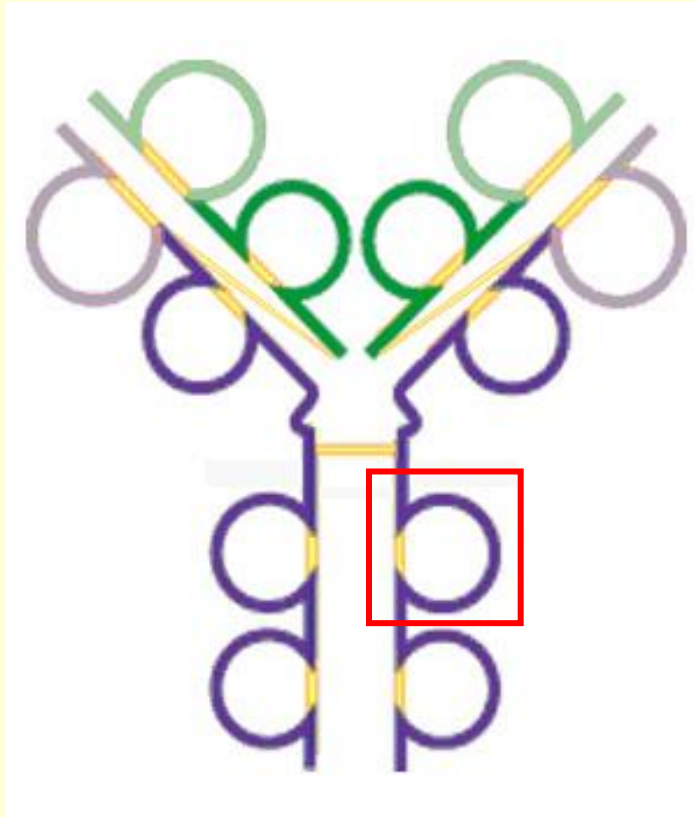
akzessorische Moleküle:

Korezeptoren und

Adhäsionsmoleküle

Moleküle der Immunologischen
Erkennung:
B-Zell und T-Zell-Rezeptoren,
Antikörper = Immunoglobulin,

Domän-Struktur



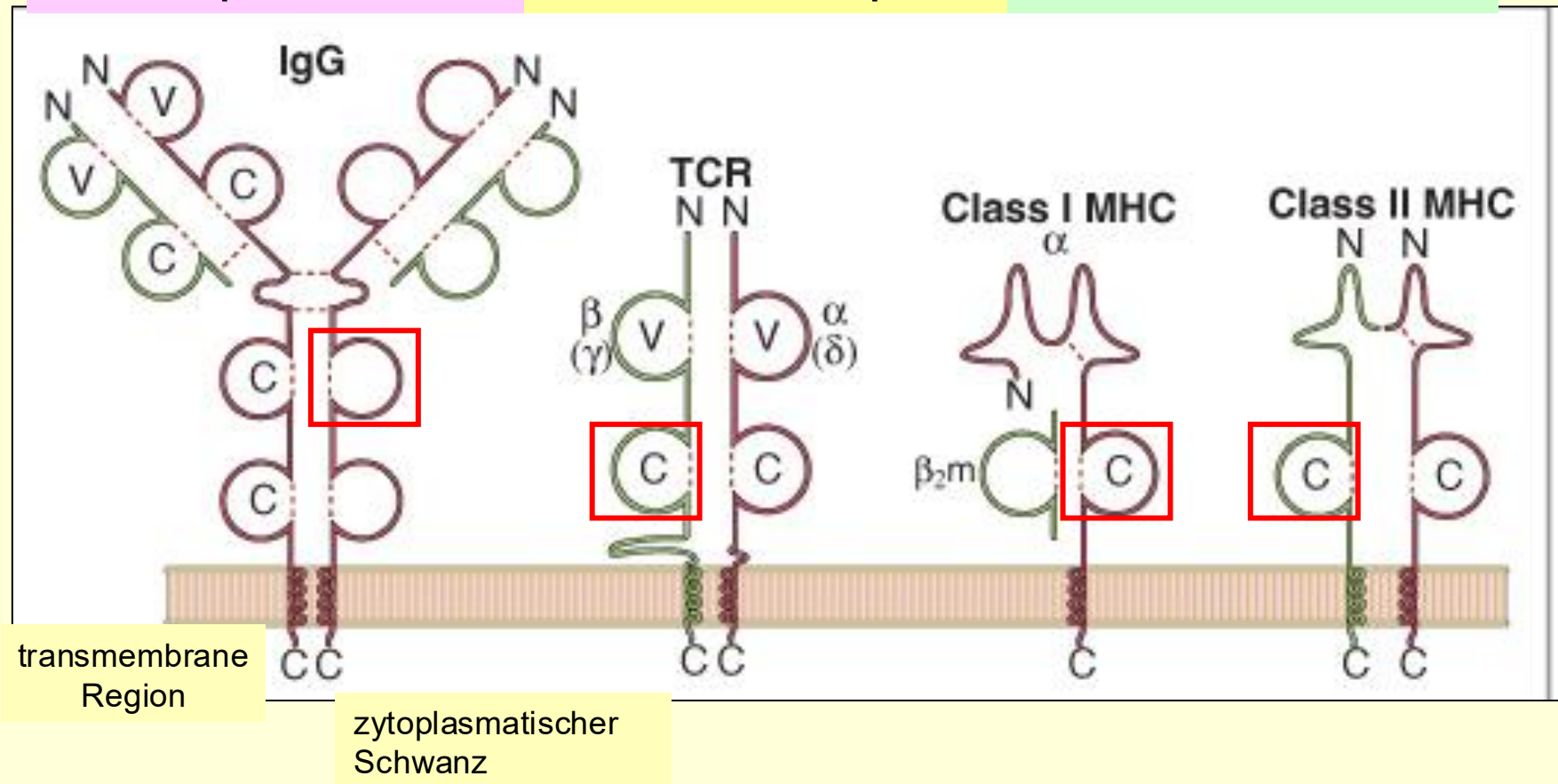
Die genetisch konservierten 110 Aminosäuresequenzen werden durch eine intramolekulare Disulfidbrücke zu größeren globulären Strukturen verbunden.

Domänenstruktur der Antigenrezeptoren – Ig-Superfamilie

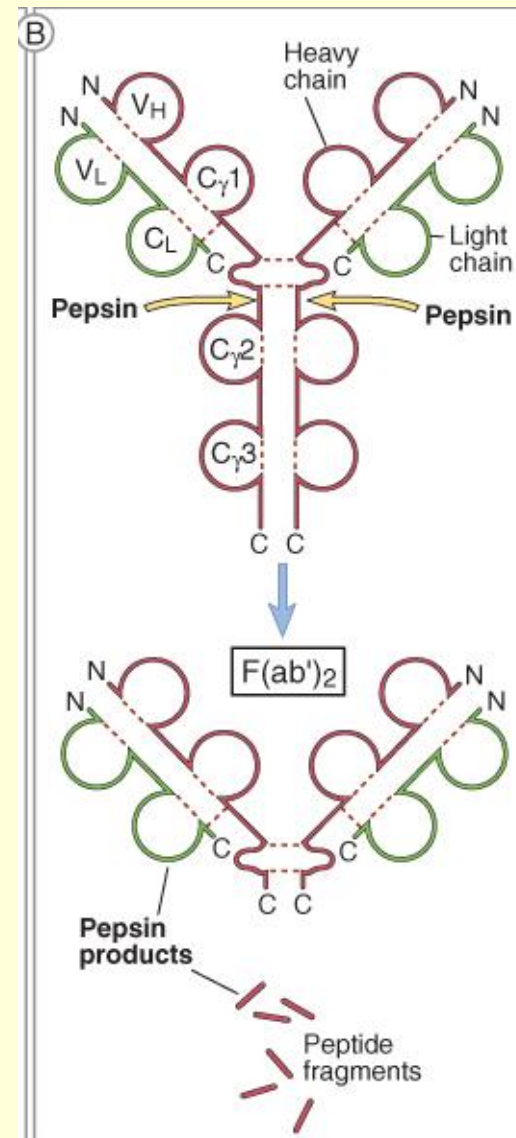
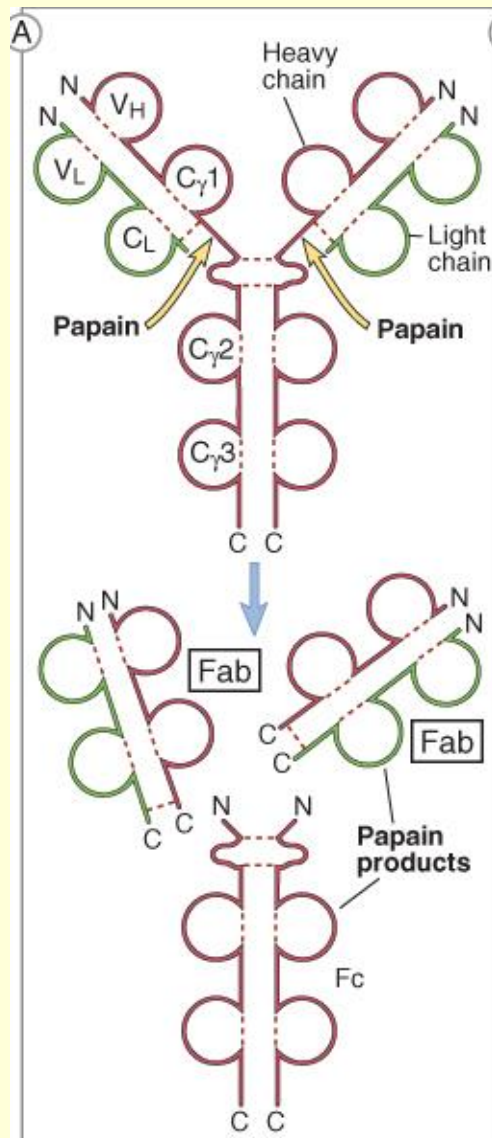
Antikörper - BcR

T-Zell-Rezeptor

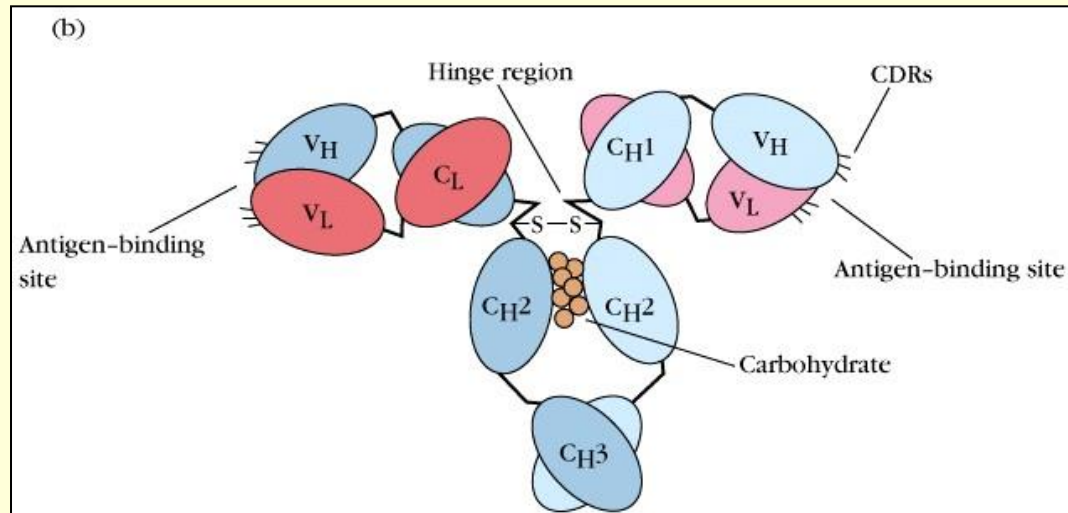
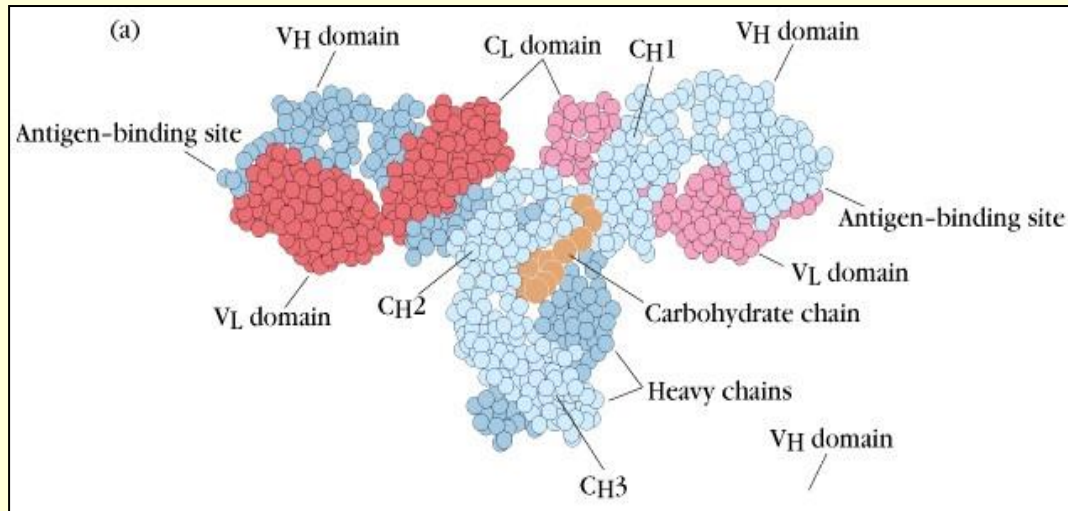
MHC-Molekülen



Immunoglobulin Fragmente nach der enzymatischen Spaltung mit Papain und Pepsin

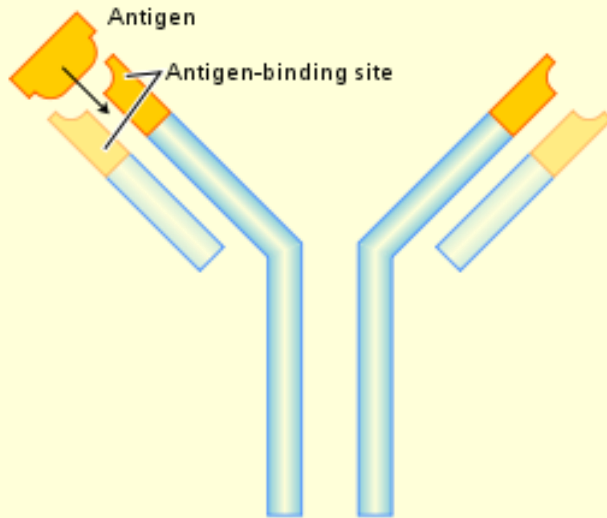


Röntgenstrukturanalyse eines IgG-Antikörpers



Antigenbindung des Immunoglobulinmoleküls

**Antigen -
EPITOPE**



Antikörper

Variable Region

CDR
(complementarity
determining Region
Idiotyp

Fragment Fab

Konstante Region

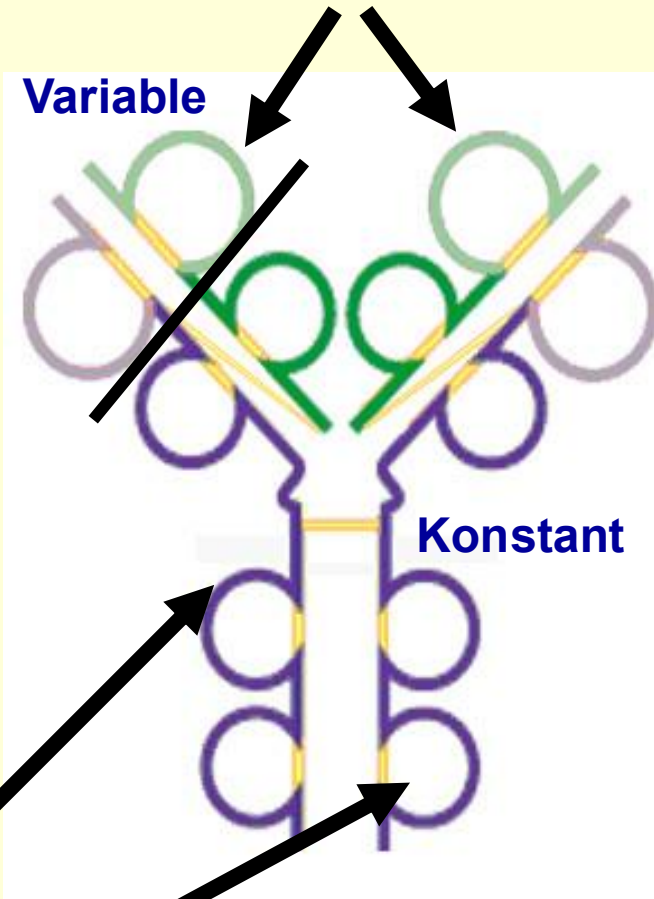
Isotyp
Fragment Fc

Leichte Kette

Variable

Konstant

Schwere Kette

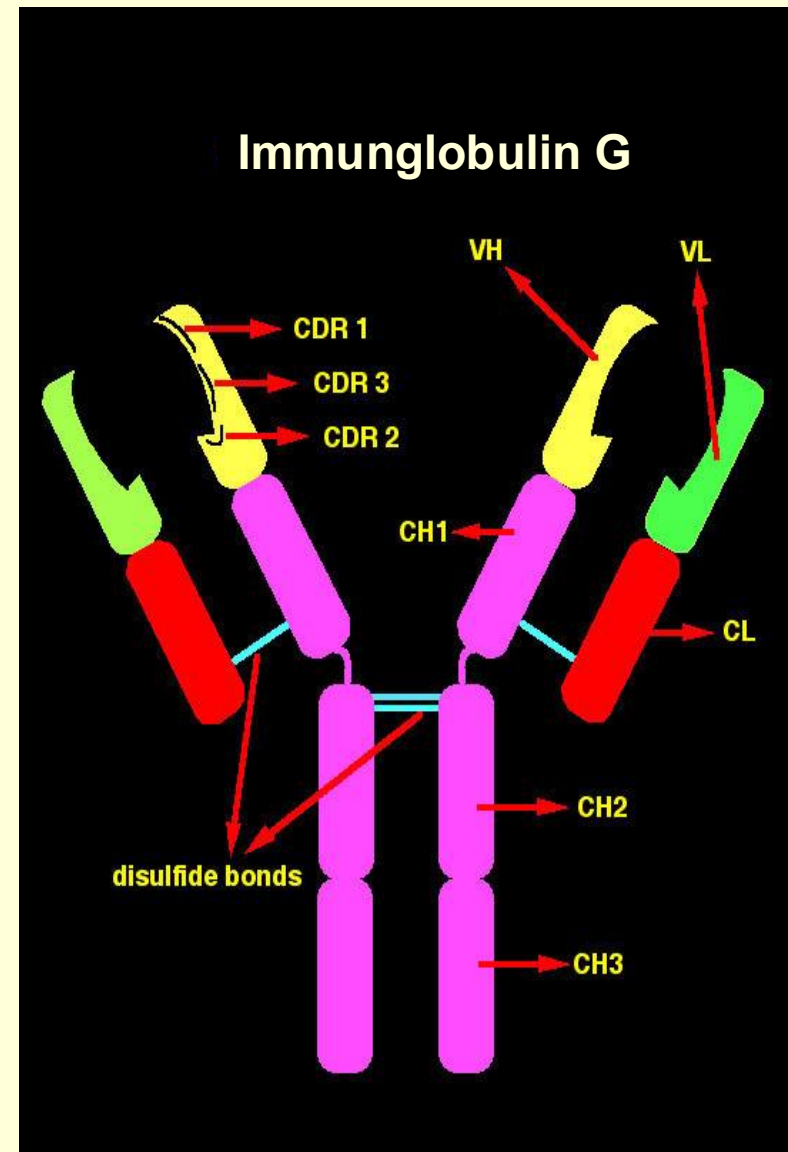


Paratop: Idiotyp von Antikörper

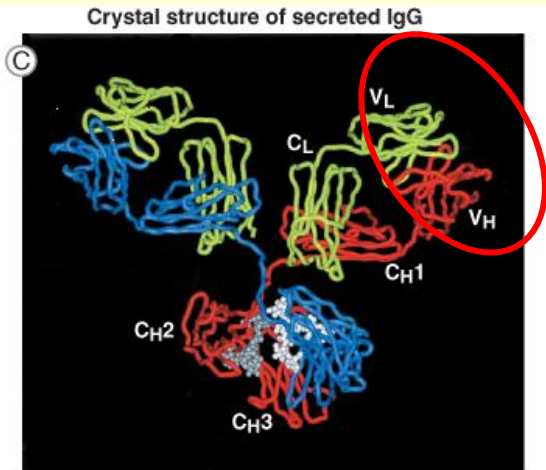
Individuelle Determinante in den variablen Regionen (V), charakteristisch für jeden spezifischen Antikörper, synthetisiert durch einen bestimmten B-Zellklon.

Synonyme

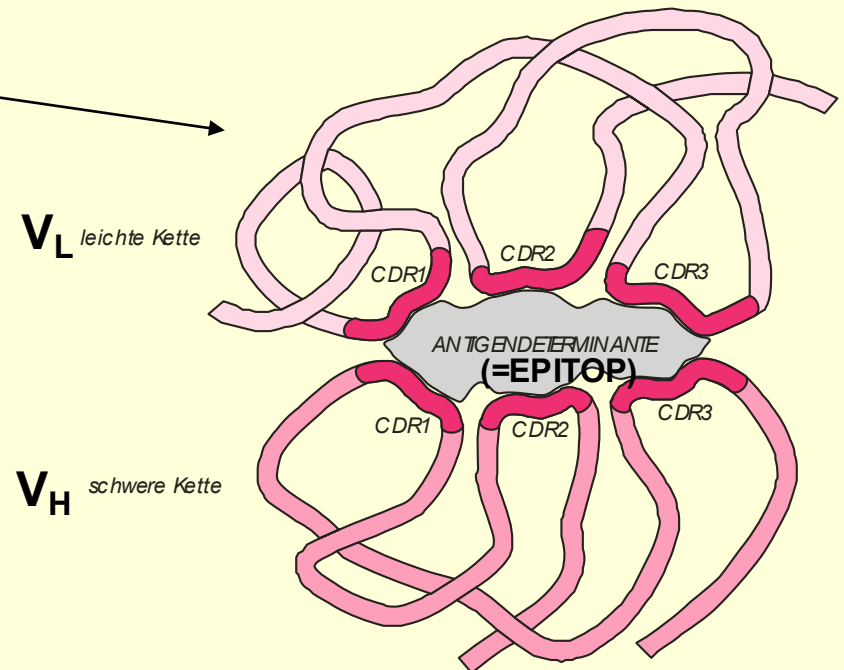
CDR,
hypervariable Region,
antigenbindende Region der Fab



Die Antigenbindungsstelle wird von den CDRs gebildet



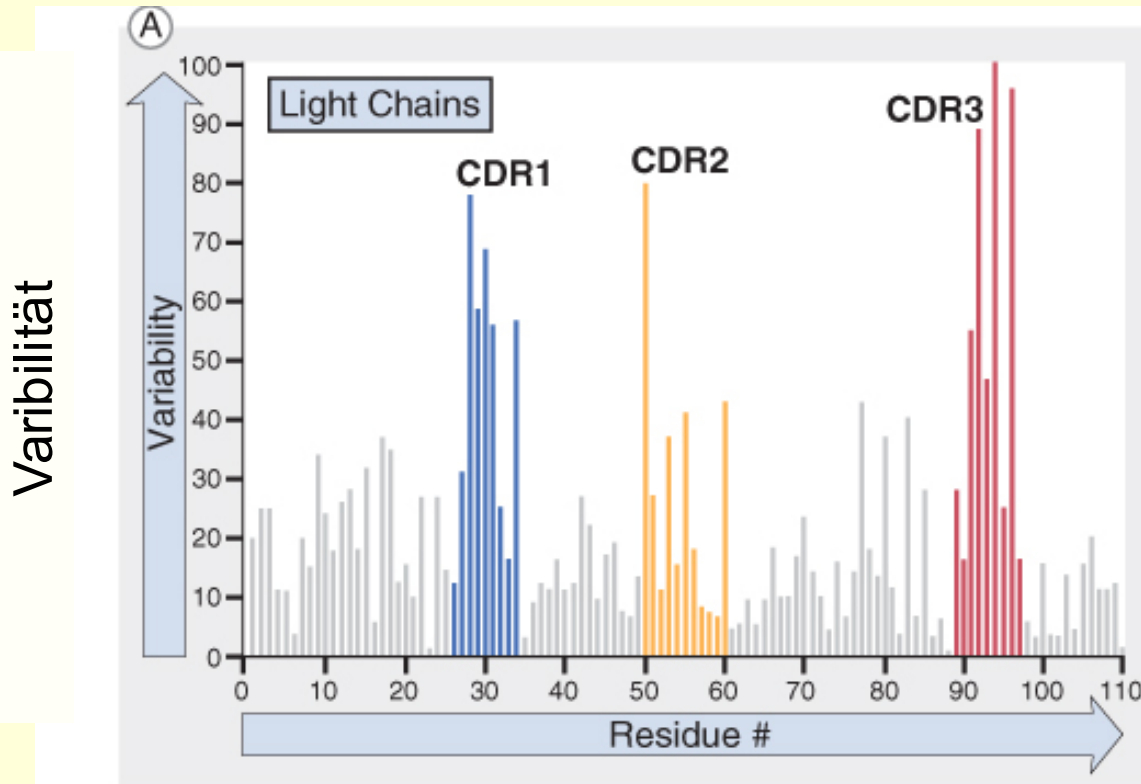
CDR 1,2,3 = **C**omplementarity **d**etermining **R**egions
= hypervariable Abschnitte



nicht-kovalente Bindung:

- elektrostatische Kräfte
- Wasserstoffbrücken
- Van-der-Waals-Kräfte
- hydrophobe Interaktionen

Variabilität der Aminosäuren in der hypervariablen Region der L-Ketten des Immunoglobulins:



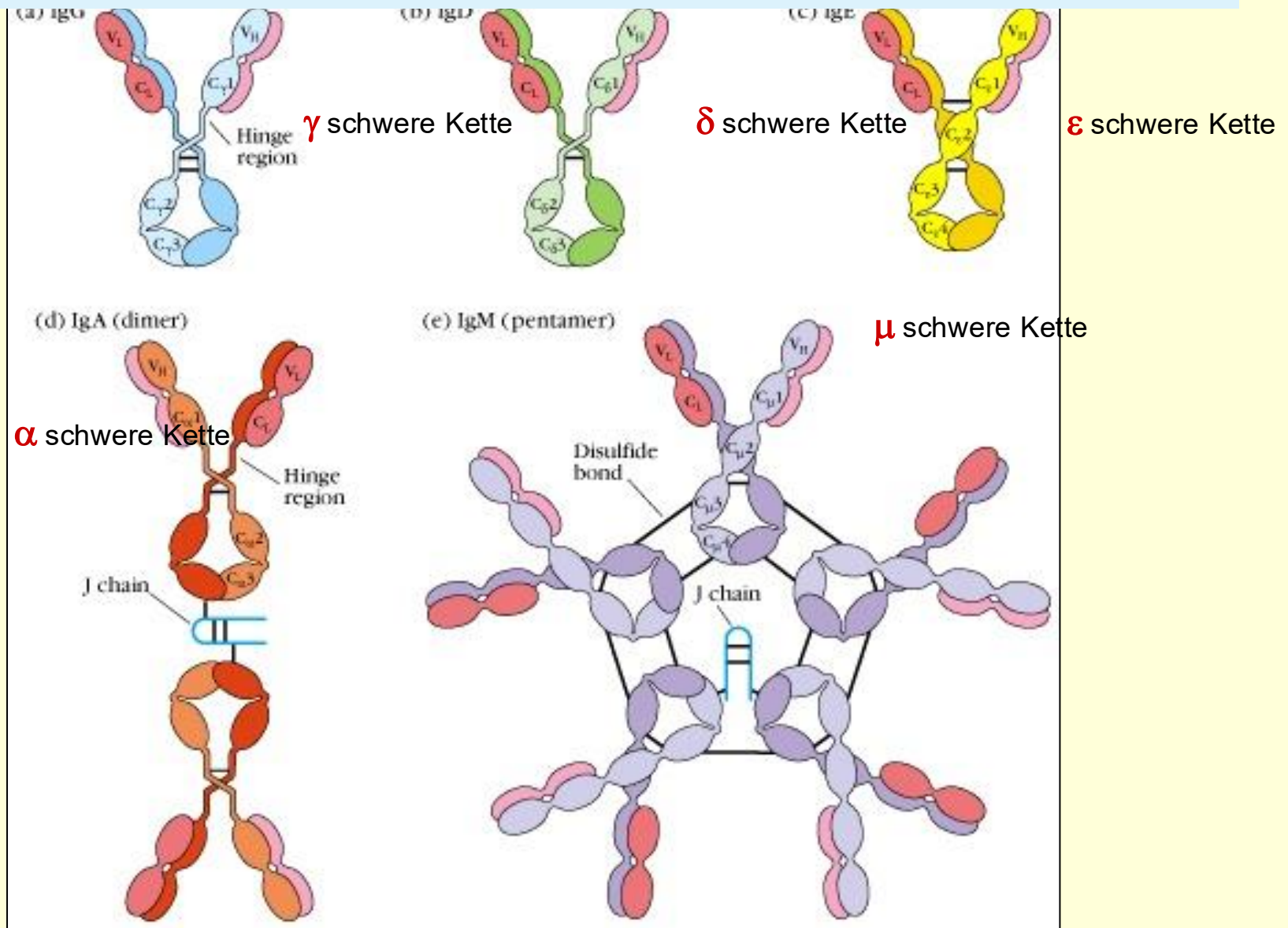
Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Die Position der Aminosäuren nummeriert von N-Terminus

Immunglobulin Isotypen = Ig-Klassen

- Benannt nach der konstanten Region (C) von schweren (H) und leichten (L) Ketten
- **Immunglobulinklassen (Isotypen)** sind nach der schweren Kette (CH) benannt : **γ -IgG, μ -IgM, α -IgA, ϵ -IgE, δ -IgD**.
- Leichte-Kette (CL) hat zwei isotypische Formen: **kappa (κ)** und **lambda (λ)**, die sich mit allen schweren Ketten Isotypen verbinden können.
- Alle Isotypen sind in einem normalen Serum vorhanden, bis auf IgD, das nur in membrangebundener Form existiert

Immunglobulin Isotypen = Ig-Klassen



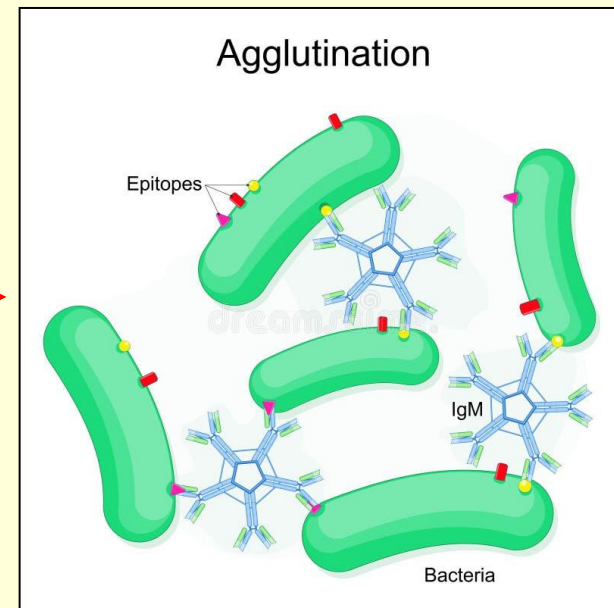
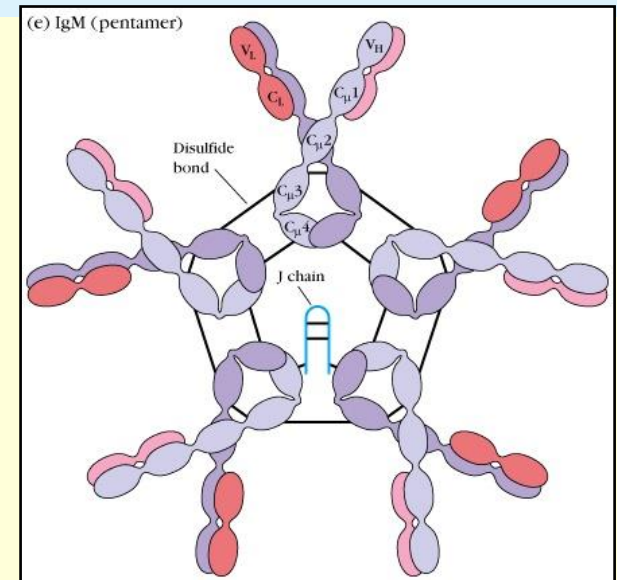
Funktionen der IgM

IgM Mw 900 kD

- **pentamere** Struktur - Blut, Lymphe →
- auf der Zelloberfläche: **monomere** Struktur, existiert als **B-Zell-Rezeptor**
- bei der primären Immunantwort zuerst erscheinender Antikörper

Funktion:

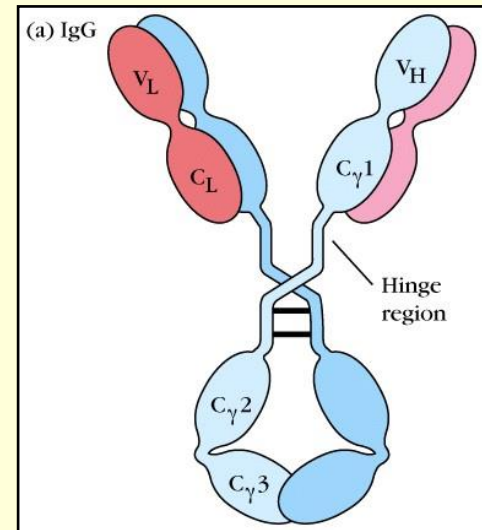
- Neutralisierung (**agglutination**) →
- Komplementaktivierung,
- Schutz der Schleimhäute



Funktion der IgG-Klasse

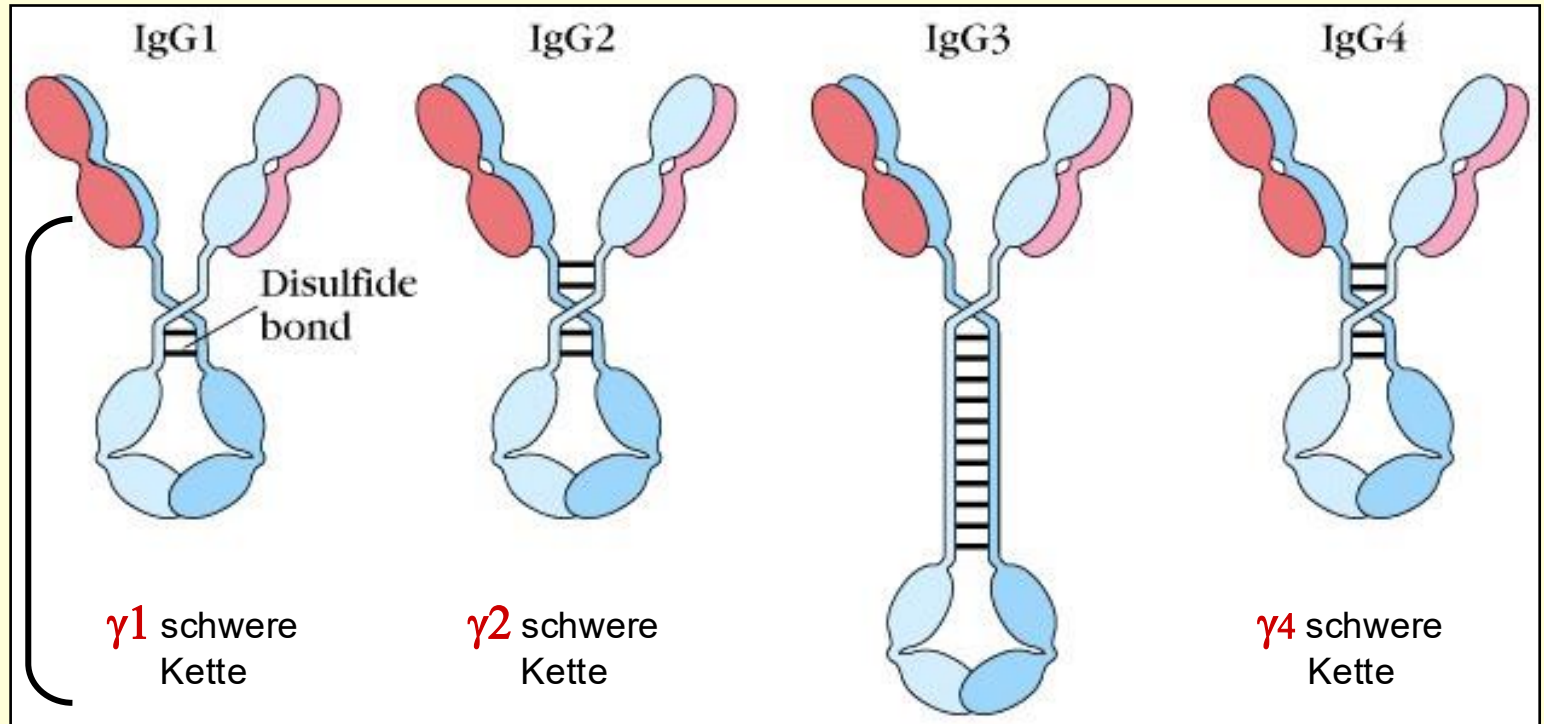
IgG (Mw 150 kD)

- 80% des zirkulierenden Immunglobulins im Blut, der Körperflüssigkeit und der Lymphe.
- die längste Halbwertszeit: ~ 3 Wochen
- Nur IgG mütterlichen Ursprungs können die **Plazentawand** durchdringen - FcRn
- **Neutralisierung** der Giftstoffe und Viren,
- **Bindung an Fc-Rezeptoren der Phagozyten**
- **Komplementaktivierung**
- **Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität = ADCC**



IgG1- 4 - Subklassen

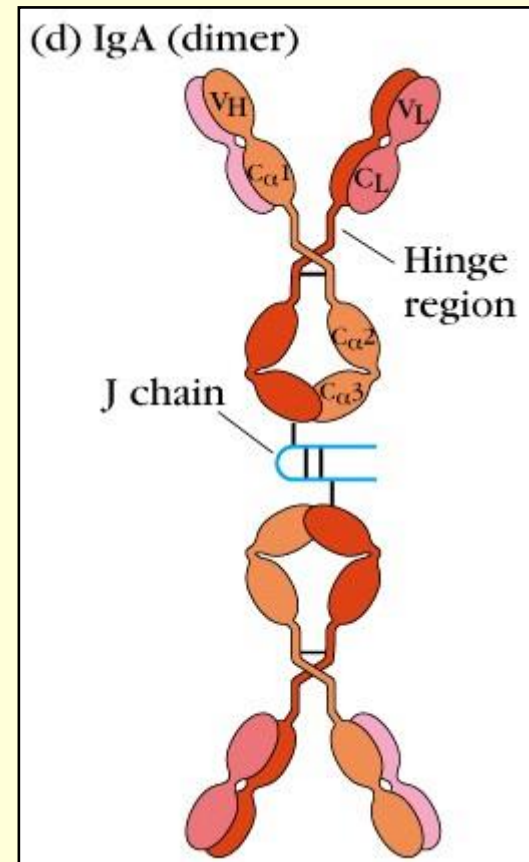
Fc



Funktion der IgA

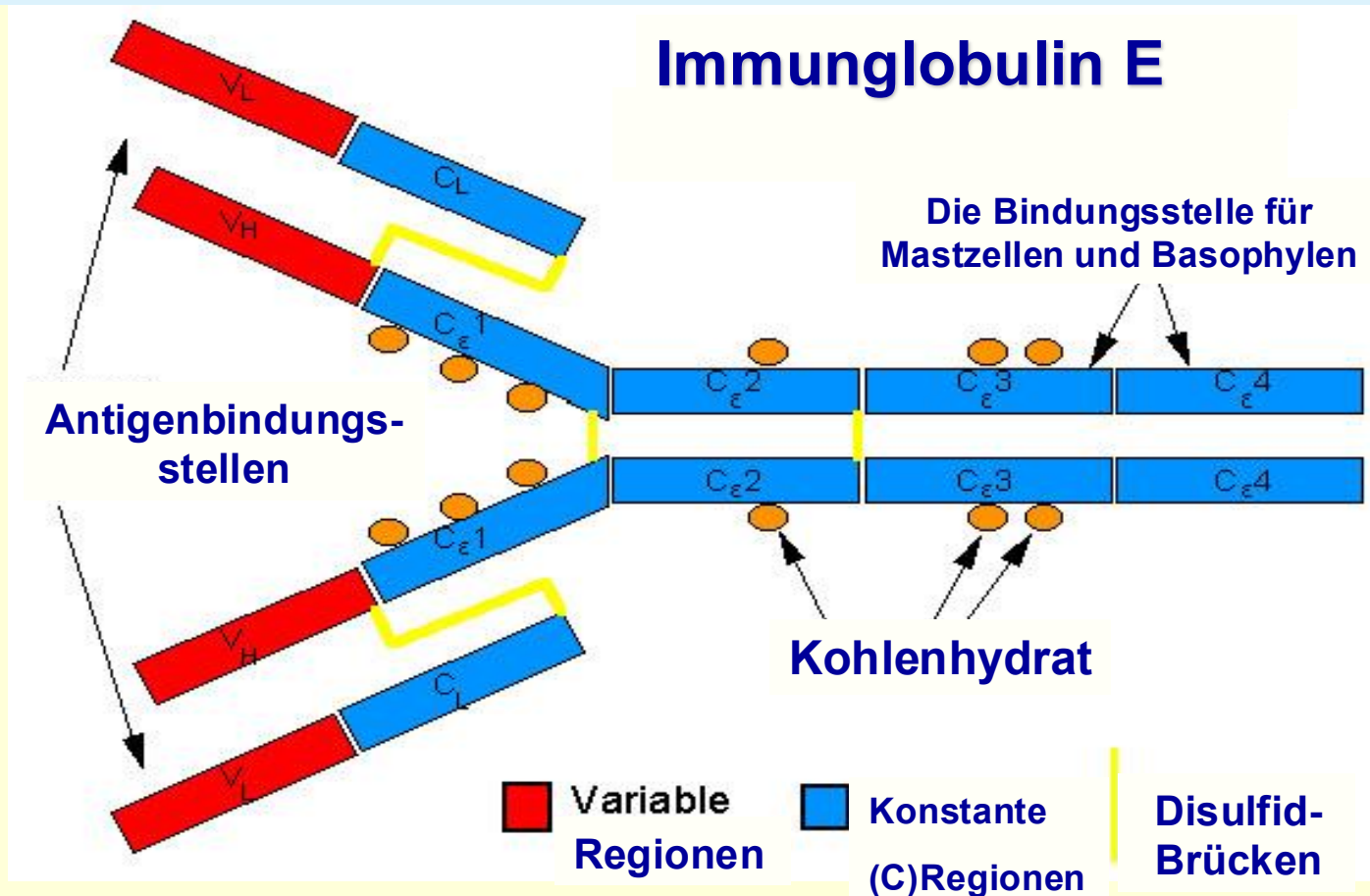
IgA (Mw 150-600 kD,

- Monomere Form in Serum (IgA1)
- dimere Struktur – sekretorische IgA
- **Schleimhaut-Oberfläche**, MALT, Muttermilch, Blut
- Funktion: Neutralisierung
- Komplementaktivierung
- Fc α R-Bindung → Phagozytose

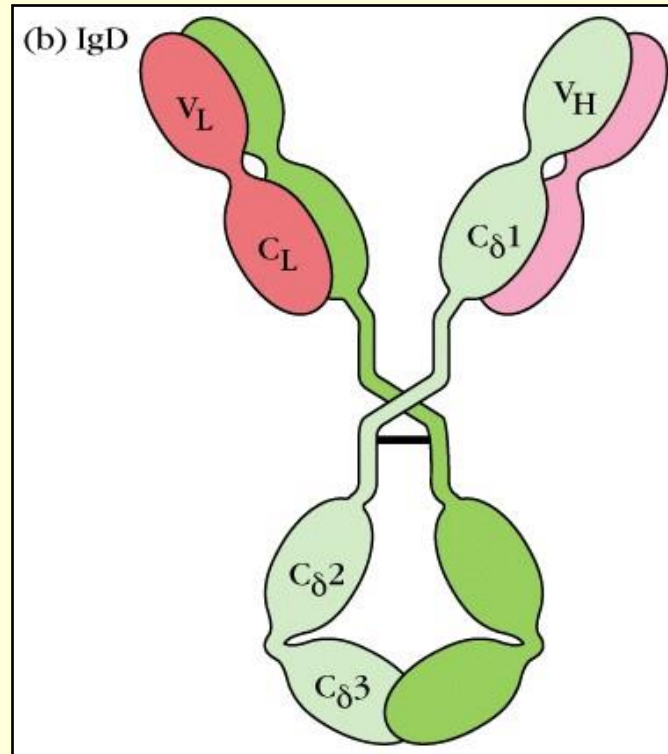


IgE (Mw 190 kD)

- Blut und Lymphe (bindet an **FcεR** von Eosinophile, Basophile und Mastzellen)
- Abwehr gegen **Parasiten**
- verursacht **allergische Reaktionen**



IgD (Mw 150 kD)



- exprimiert nur auf naiver **B-Zelloberfläche** als Antigenerkennungsrezeptor