

Grundlagen der Immunologie

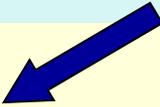
3-4. Vorlesung

Entwicklung und Funktionen der Zellen des
Immunsystems

Definition der Antigene

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

Die Zellen des Immunsystems



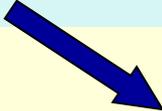
Angeborenes:

- Granulozyten (Neutrophile, Eosinophile, Basophile)
- Mastzellen
- Monozyten, Makrophagen
- Dendritische Zellen
- Follikuläre dendritische Zellen (FDC)
- NK-Zellen



Natürliches:

- NKT-Zellen
 $\gamma\delta$ T-Zellen
- B1-Zellen

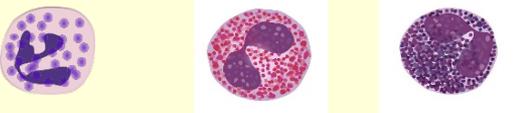


Adaptives (Spezielles)

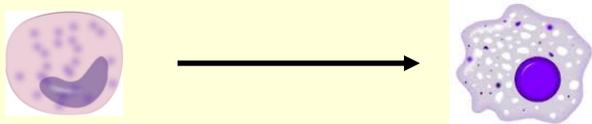
- B2-Lymphozyten
Plasmazellen
- T-Lymphozyten:
helfer T-Zellen - Th,
zytotoxische T-Zellen - Tc
Regulatorische T-Zellen- Treg

Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems

Angeboren:

1. Granulozyten: 
Neutrophile, eosinophile, basophile

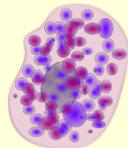
2. Monozyten (Blut), Makrophagen (Gewebe)



3. Dendritische Zelle (DC),
Follikuläre Dendritische Zelle (FDC)



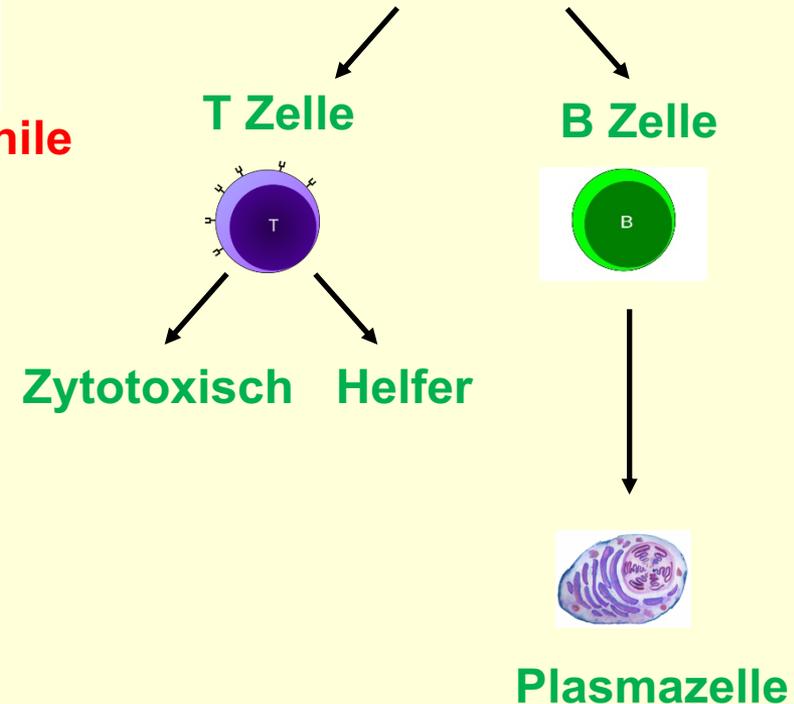
4. Mastzelle



5. NK Zelle (natural killer)



Adaptiv:

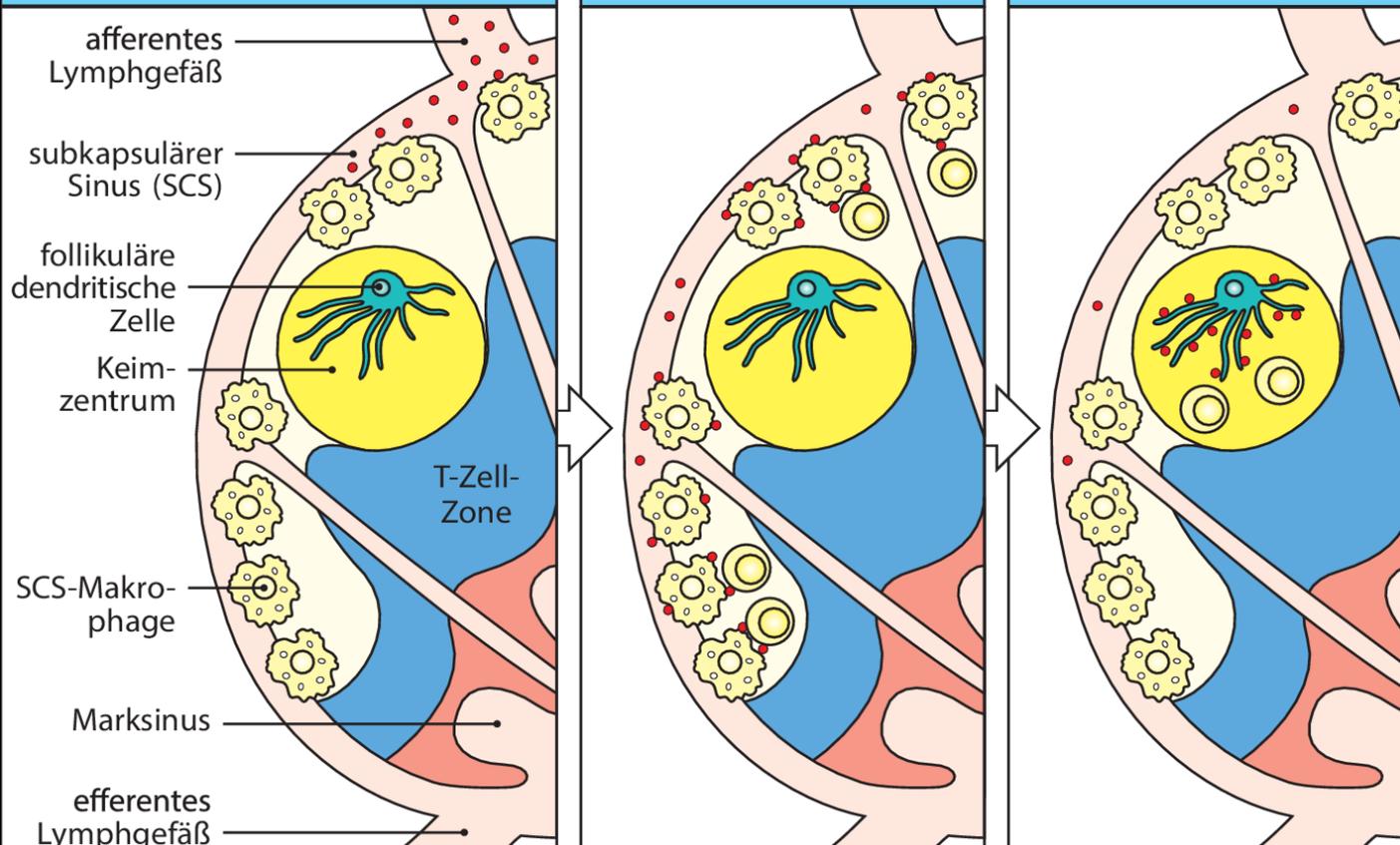


FDZ

opsonisierte Antigene, die aus afferenten Lymphgefäßen in die Lymphknoten gelangen, binden an Komplementrezeptoren auf der Oberfläche von Makrophagen, die sich im subkapsulären Sinus befinden

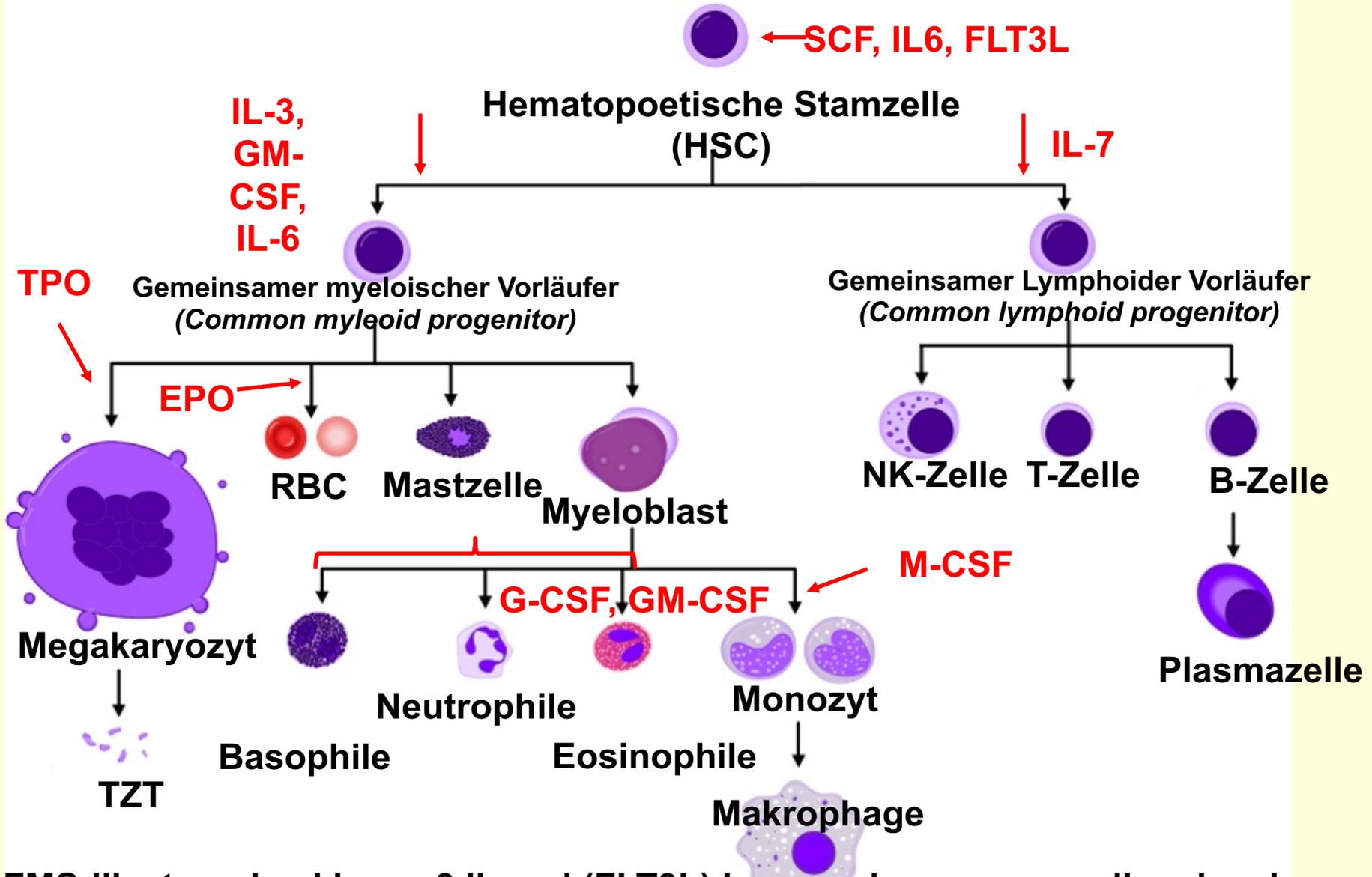
durch die geringe Endocytose- und Abbauproduktaktivität der subkapsulären Makrophagen bleiben die Antigene an deren Oberflächen erhalten, sodass B-Zellen damit in Kontakt treten können

die Beibehaltung der Antigene durch subkapsuläre Makrophagen ermöglicht auch, dass das Antigen in den Follikel transportiert wird, wo es dann an der Oberfläche von follikulären dendritischen Zellen gebunden wird



Entwicklung und Funktionen der Zellen des Immunsystems

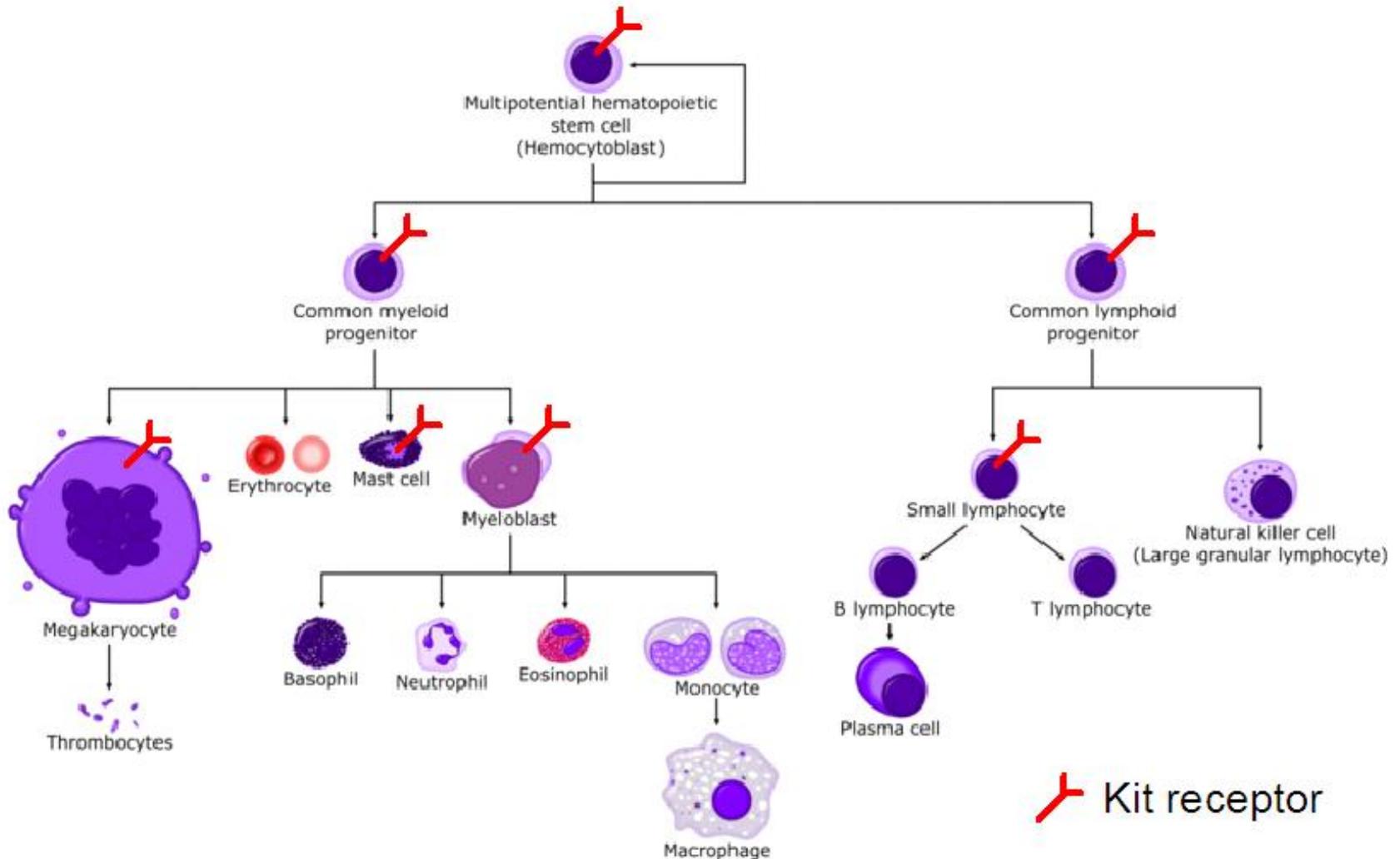
Hämatopoese

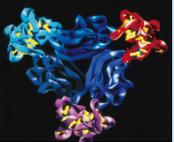


FMS-like tyrosine kinase 3 ligand (FLT3L) is an endogenous small molecule that functions as a cytokine and growth factor that increases the number of

SCF: Stem Cell Faktor

Kit Expression in Hematopoietic Cells





Hämatopoese: Myelopoese

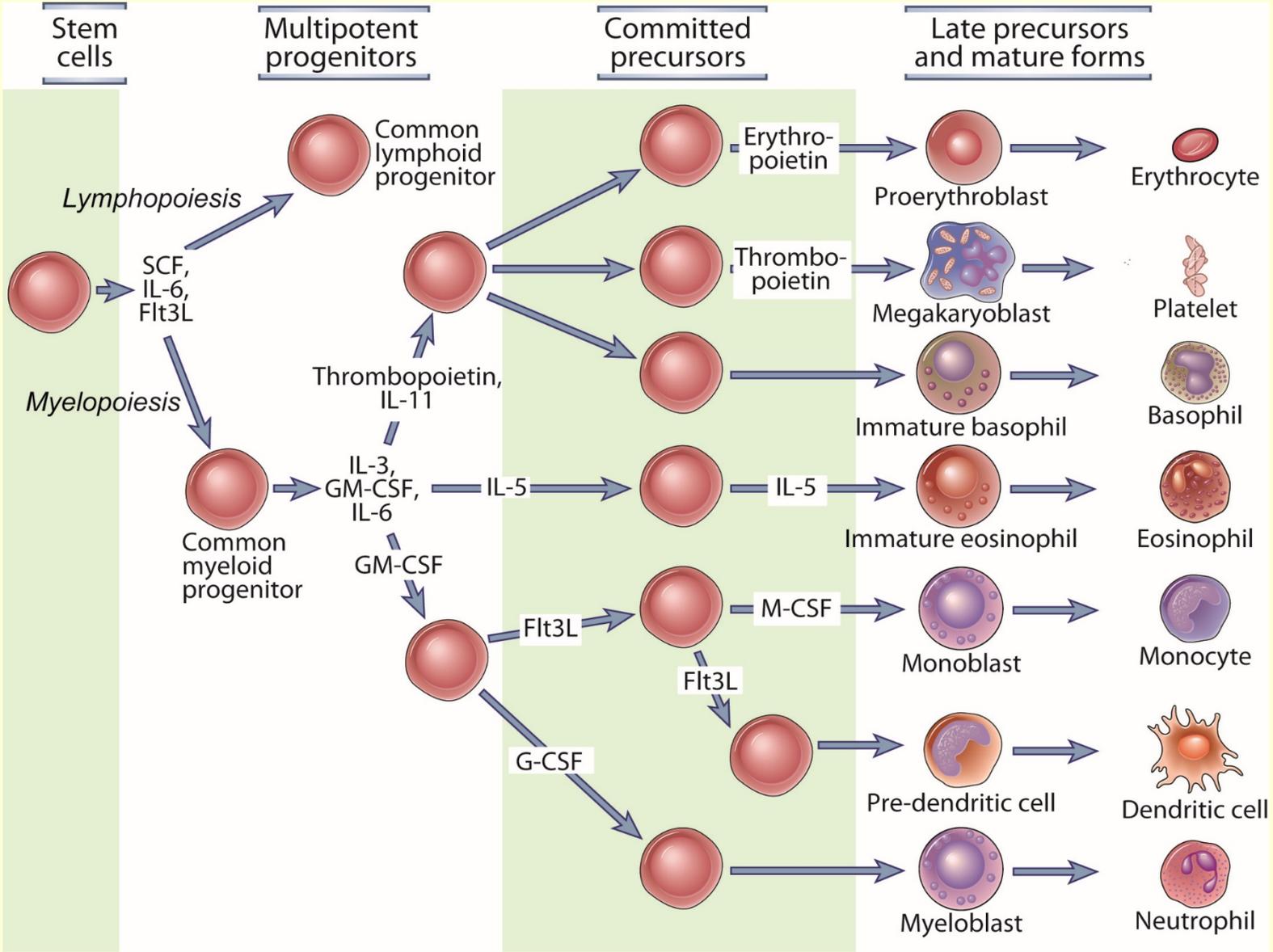
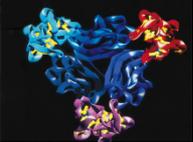


Fig. 2-9 A



Hämatopoese

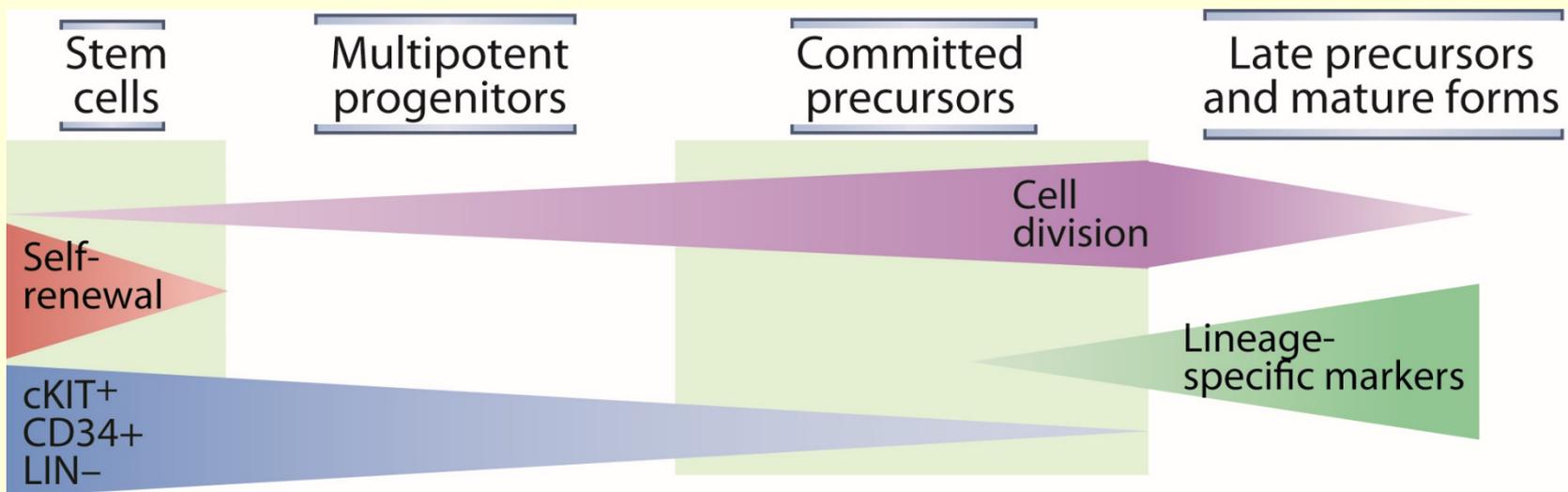


Fig. 2-9 B

Monozyt / DC Differenzierung

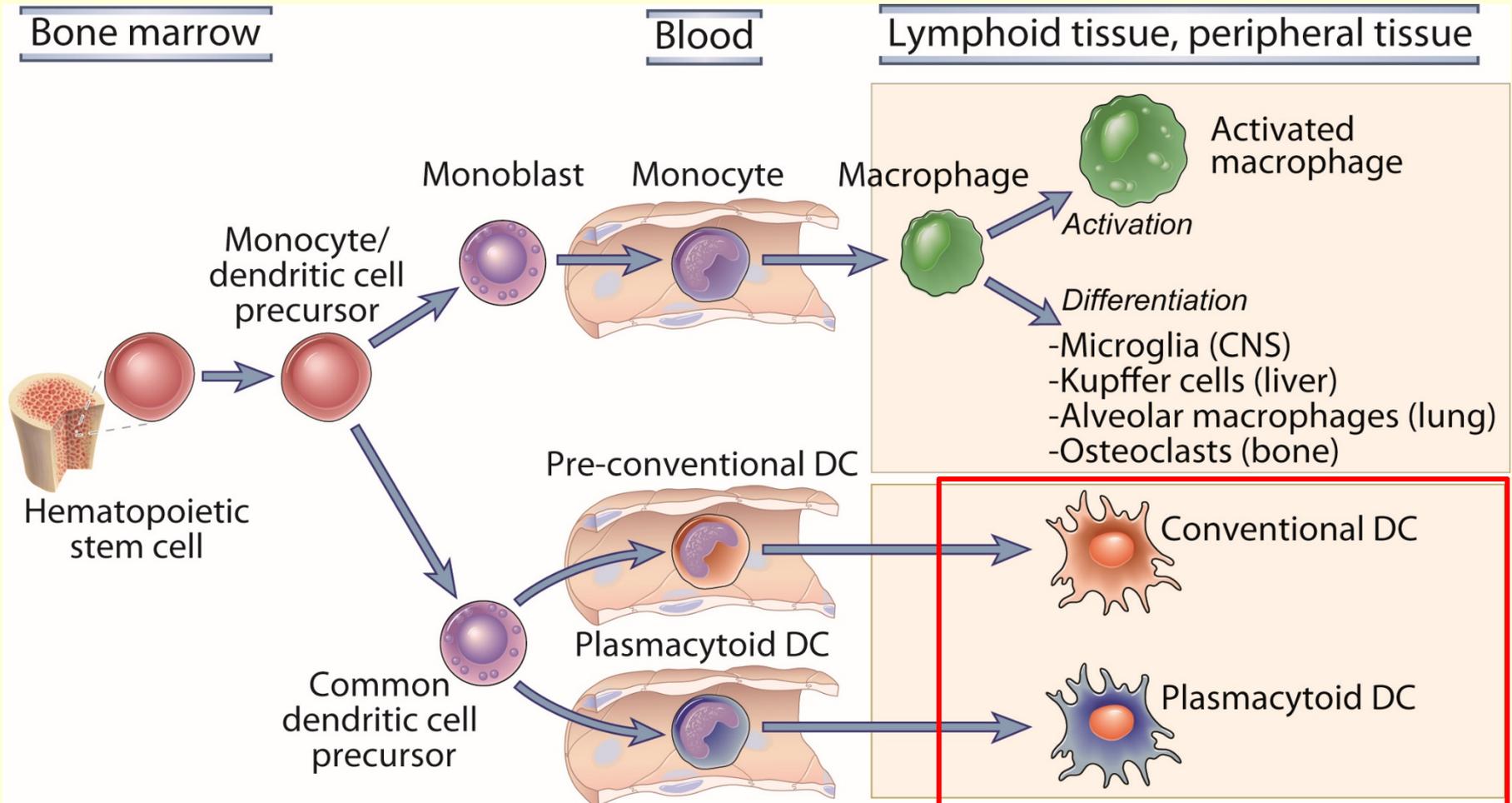
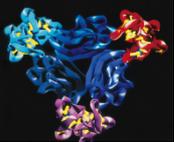


Fig. 2-2

Lymphozytendifferenzierung

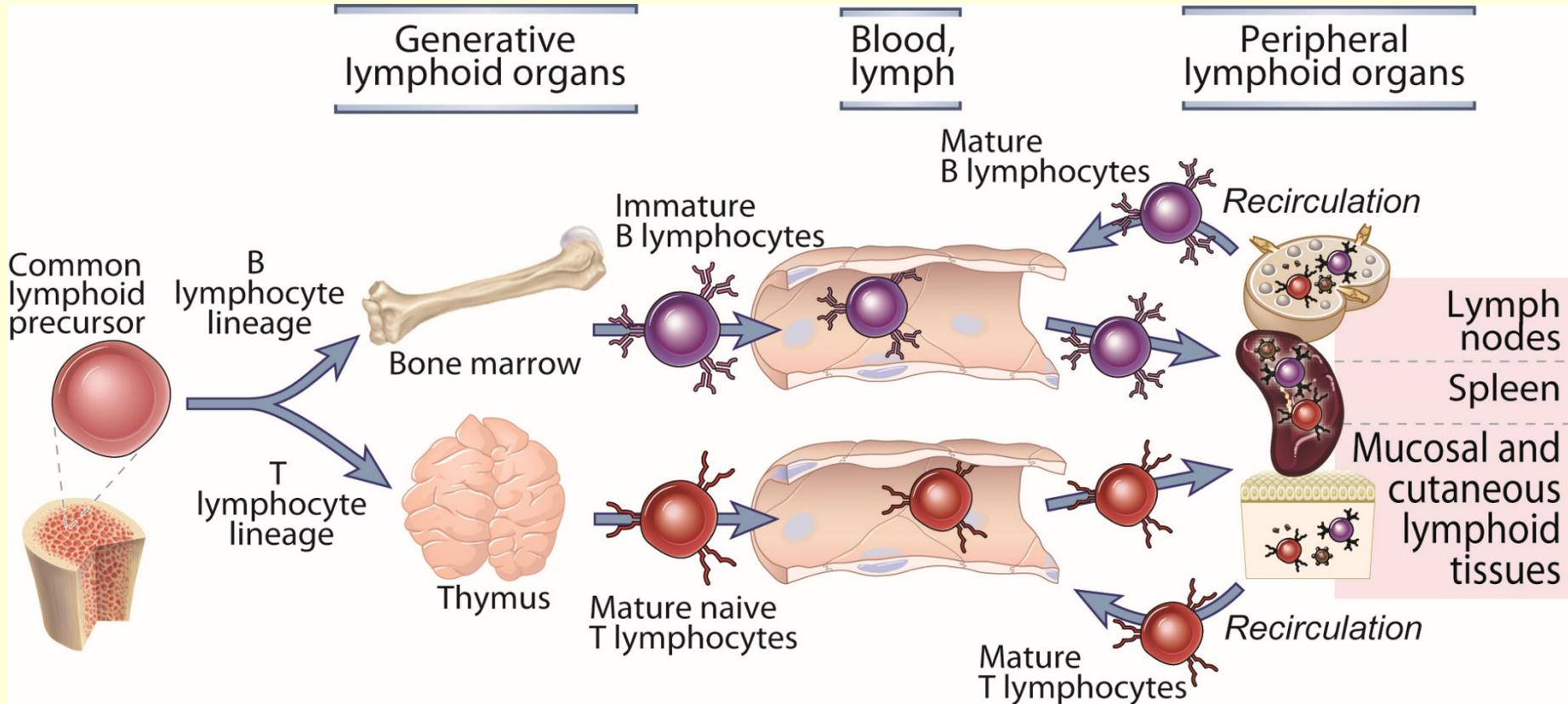
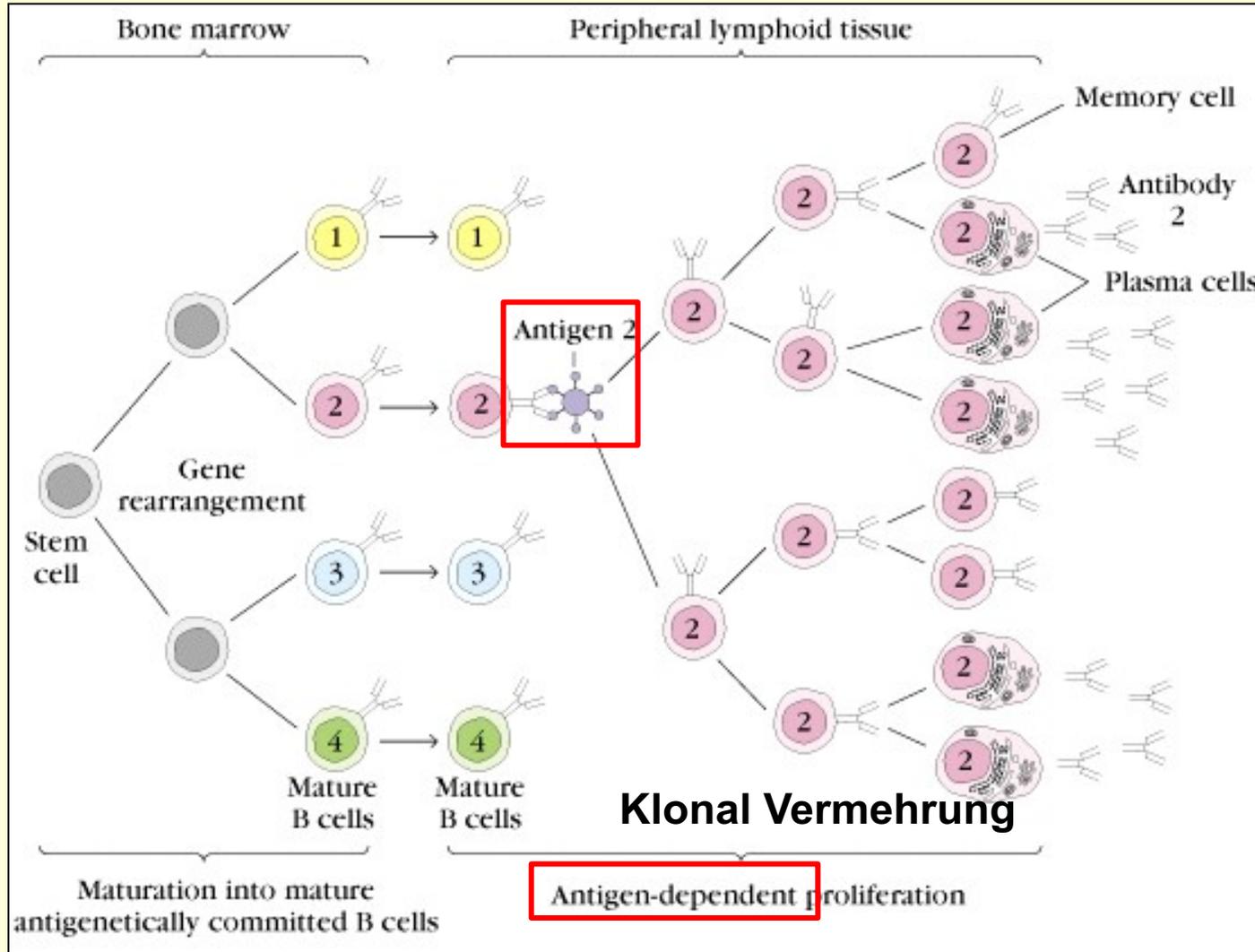


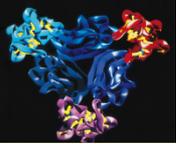
Fig. 2-5

Lymphozytendifferenzierung

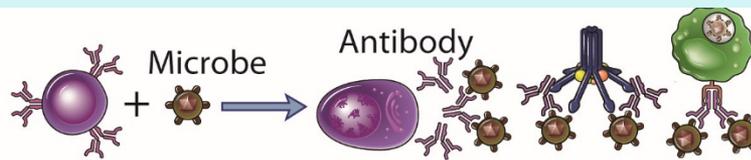
Primäre (Zentrale) und Peripherale Lymphozytendifferenzierung



Lymphozyten Untergruppen

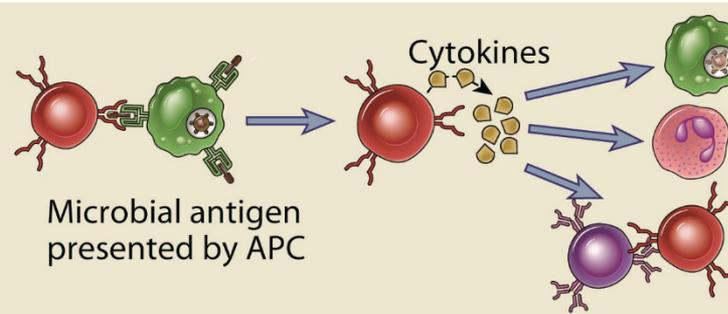


B lymphocyte



Neutralization of microbe,
phagocytosis,
complement activation

Helper T lymphocyte

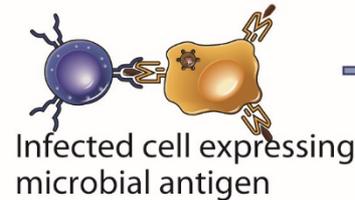


Activation of macrophages

Inflammation

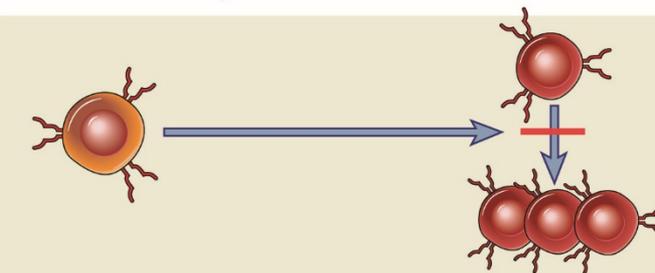
Activation of T and B lymphocytes

Cytotoxic T lymphocyte (CTL)



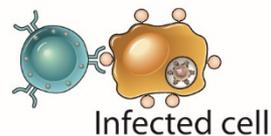
Killing of infected cell

Regulatory T lymphocyte



Suppression of other T cells

Natural killer (NK) cell



Killing of infected cell

Fig. 1-5

Zellen lymphoider Abstammung

Innate lymphoid cells (ILC –
angeborene lymphoide Zellen)



**KEINE ANTIGEN-
ERKENNUNGS REZEPTOREN**

Keine
unterschiede in
der Morphologie!

Lymphozyt



**ANTIGEN ERKENNUNGS
REZEPTOREN**

LYMPHOZYTEN

NATÜRLICH



$\gamma\delta$ T Zelle



B1 B Zelle



T Zelle
(CD3+)



B Zelle
(CD19+)



$\alpha\beta$ T Zelle



B2 B Zelle



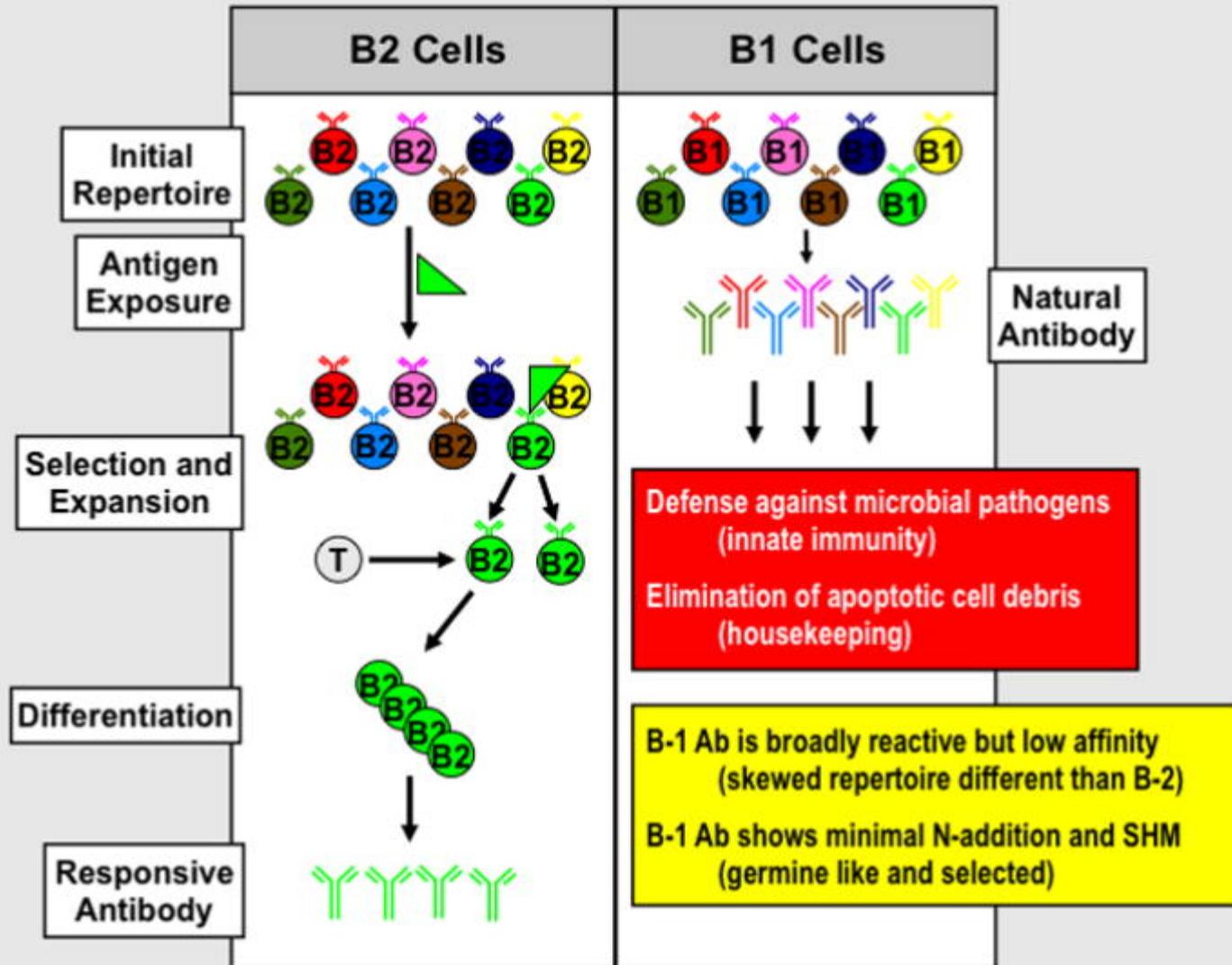
Helfer T Zelle
(CD4+)



Zytotoxische T Zelle
(CD8+)

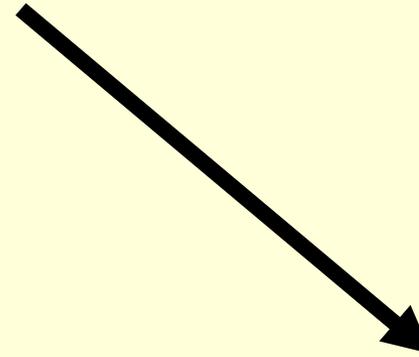
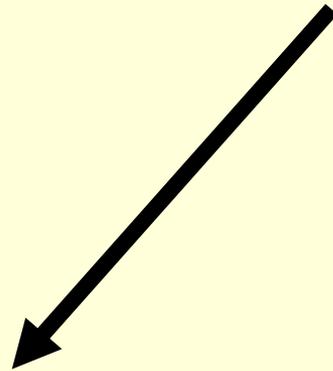
ADAPTIV

Typen der B-Zellen



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

Immunologische Erkennung mit Erkennungsmolekülen (**Rezeptoren**)



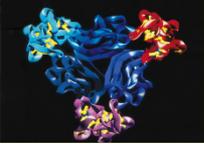
Angeborene Immunität

allgemeine mikrobielle
Molekülmuster

(„pattern recognition receptors“ PRR)

Erworbene Immunität

Antigenspezifisch (EPITOP)

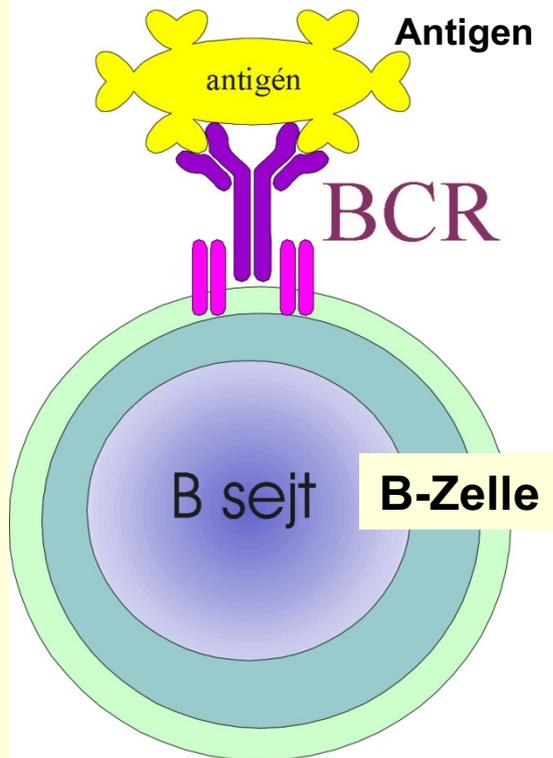


Erkennungsmoleküle

	Angeborene Immunität	Erworbene Immunität
Specificity	<p>For pathogen-associated molecular patterns (PAMPS)</p> <p>Different microbes</p> <p>Identical mannose receptors</p>	<p>For structural details of any molecules (antigens)</p> <p>Different microbes</p> <p>Distinct antibody molecules</p>
Receptors	<p>Encoded in germline (pattern recognition receptors)</p> <p>Toll-like receptor</p> <p>N-formyl methionyl receptor</p> <p>Mannose receptor</p>	<p>Encoded by lymphocyte genes produced by somatic recombination</p> <p>Ig</p> <p>TCR</p>
Distribution of receptors	Non-clonal	Clonal

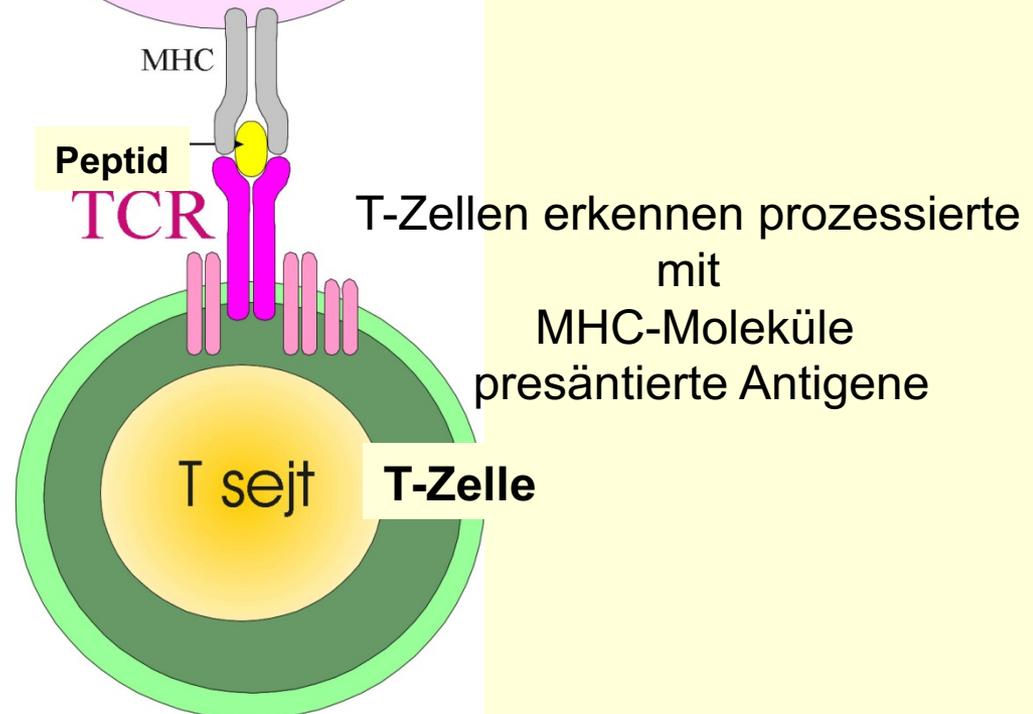
Unterschiede zwischen B- und T-Zellen in der Antigenerkennung

B-Zellen erkennen Antigene in Lösung oder an Zelloberflächen



Antigen präsentierende Zelle
Makrophag, DC, B-Zelle

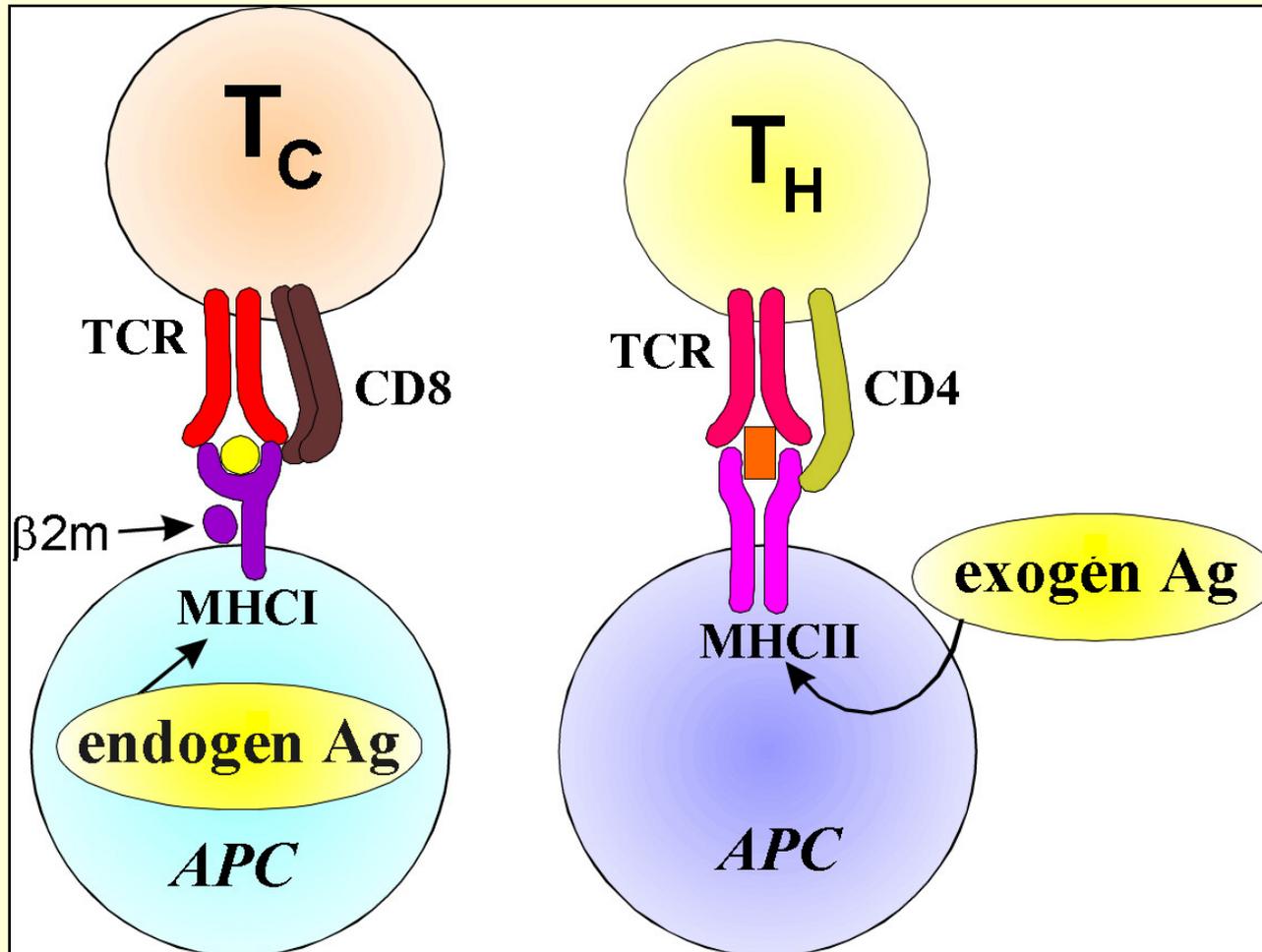
APC

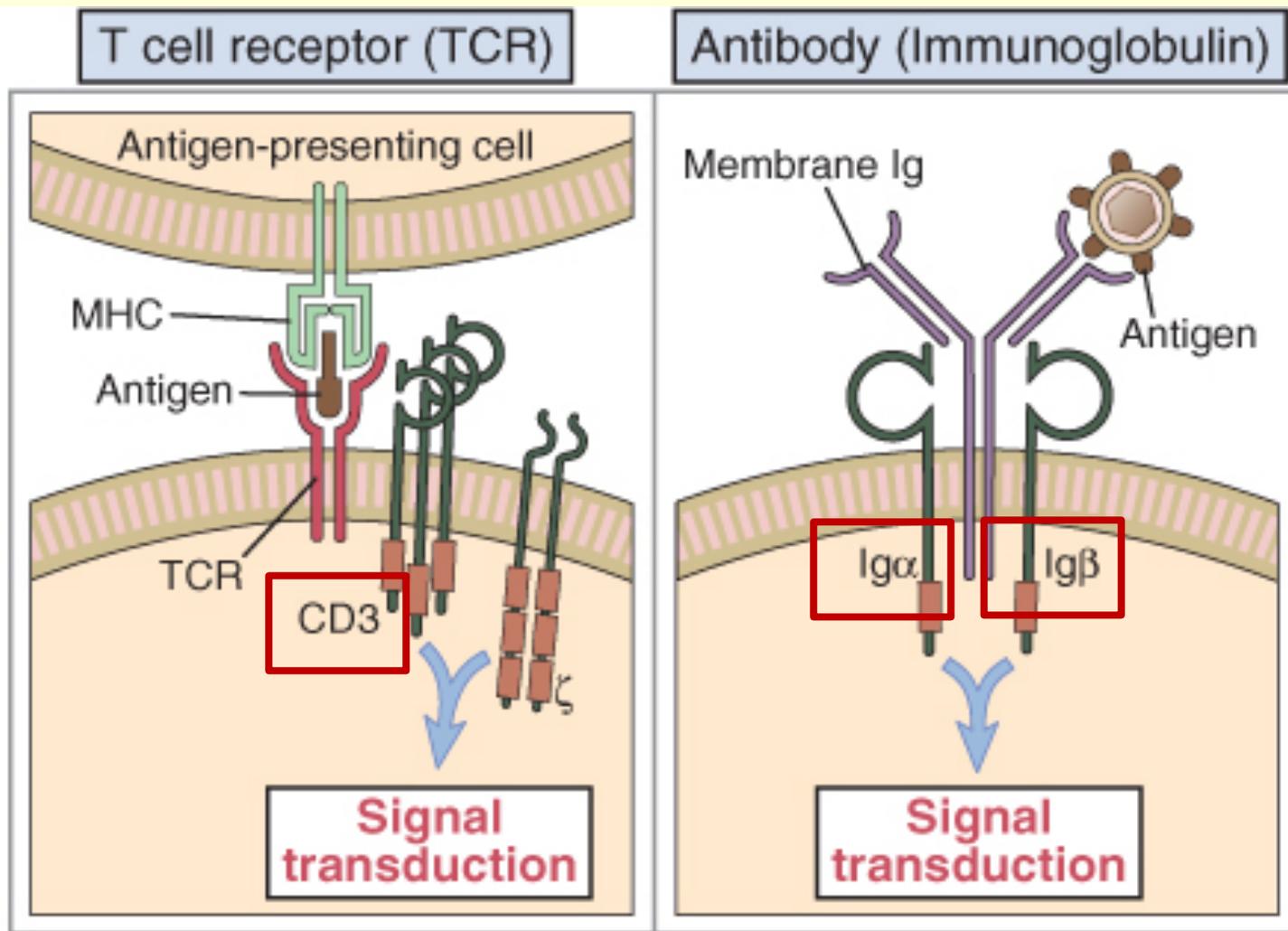


Charakteristische Eigenschaften der Antigenerkennung durch T- und B-Zellen

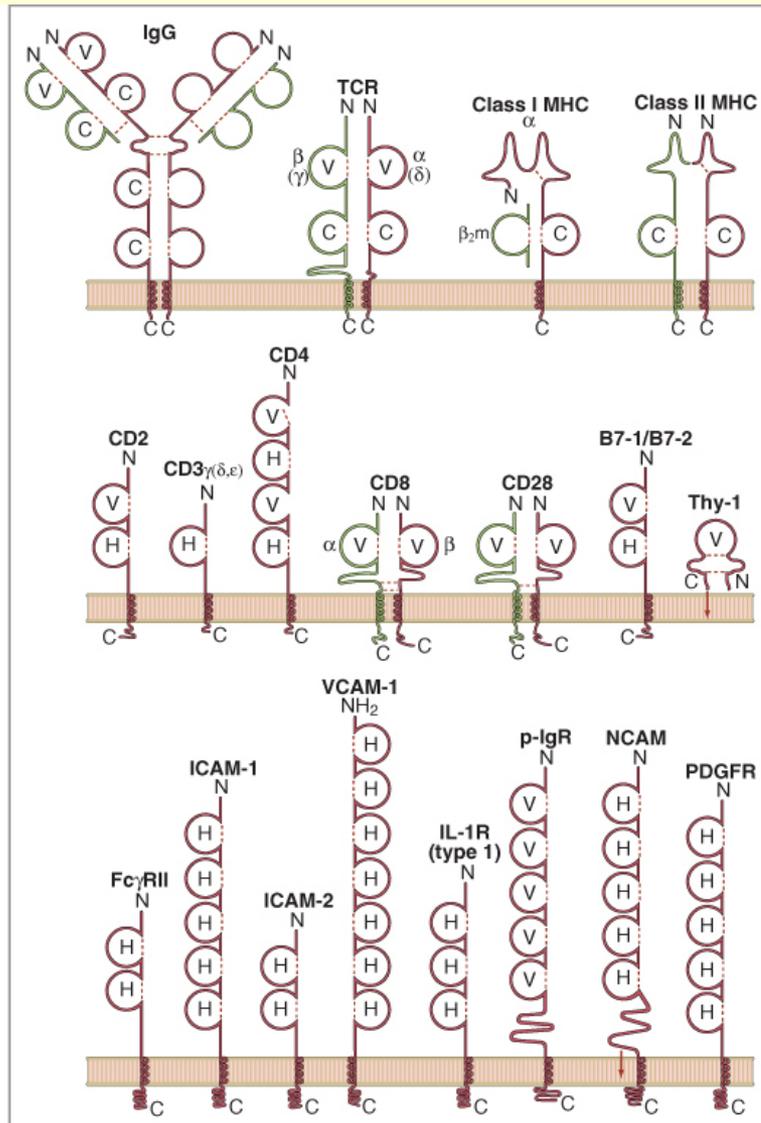
	B-Zelle	T-Zelle
<i>Vorliegen des Antigens</i>	In löslicher Form, oder an der Oberfläche von Partikeln oder Zellen	An eigenem MHC-Molekül gebunden auf der Zelloberfläche
<i>Natur des Antigens</i>	<u>native</u> Proteine, Kohlenhydrate, Lipide, Metalle usw.	Peptide
<i>Ligand</i>	konformationelle oder lineare 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

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





„Immunglobulin-Superfamilie“



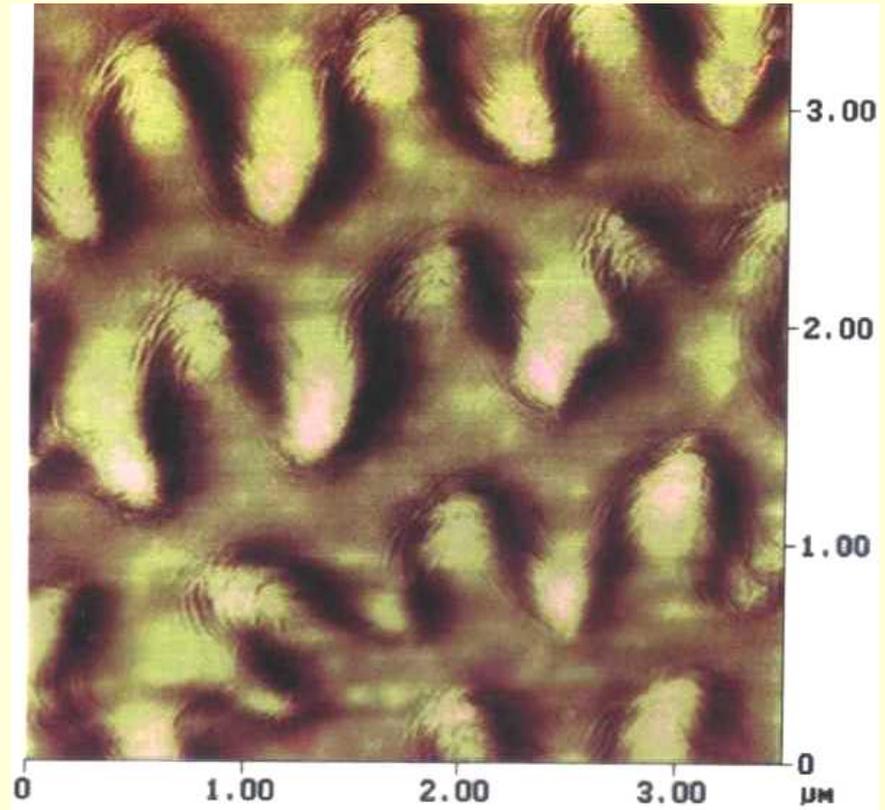
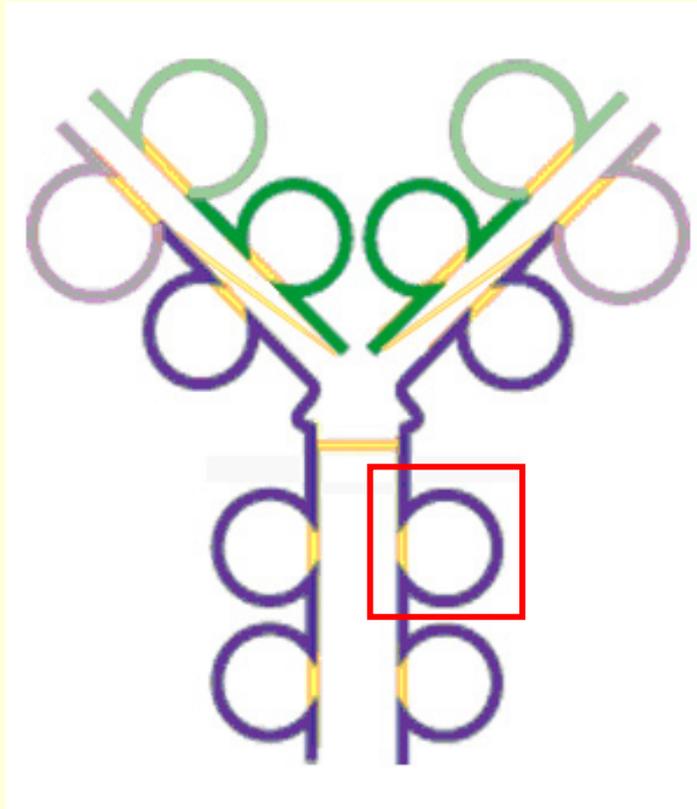
antigenspezifische
Erkennungsmoleküle

akzessorische Moleküle:

Korezeptoren und

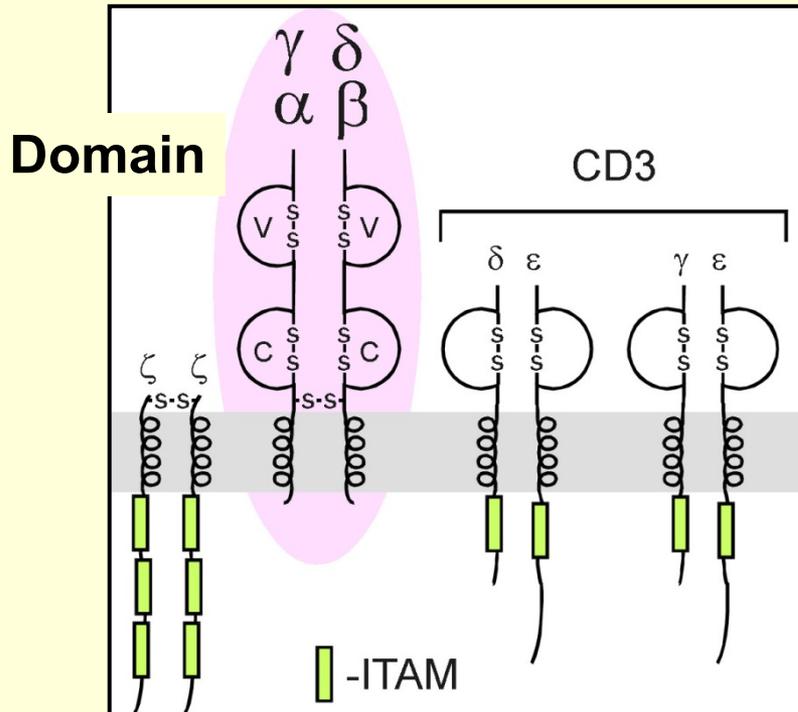
Adhäsionsmoleküle

Domän-Struktur



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

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

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

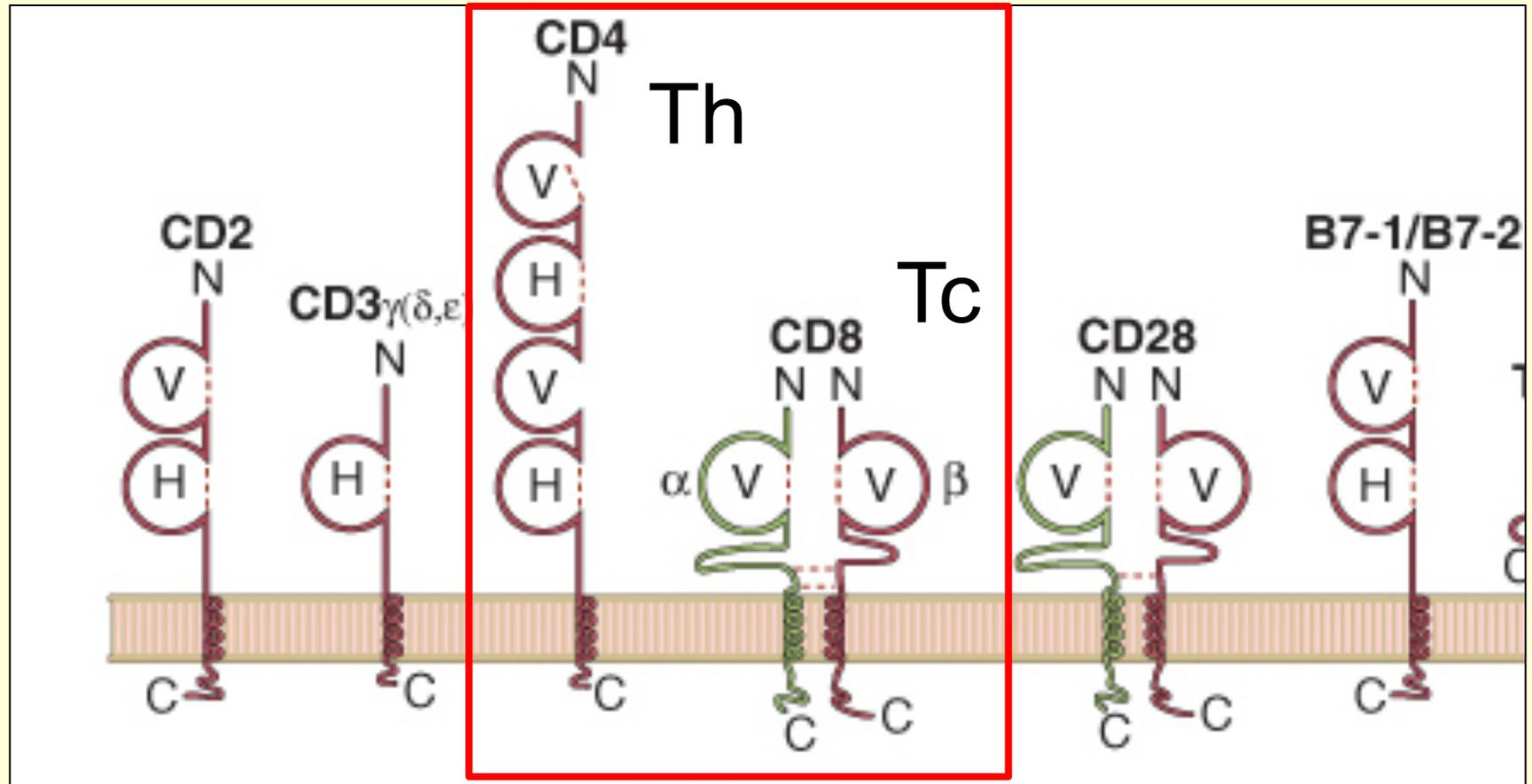
**Akzessorische Moleküle: CD3 gamma, delta, epsilon, zeta,
eta Ketten**

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

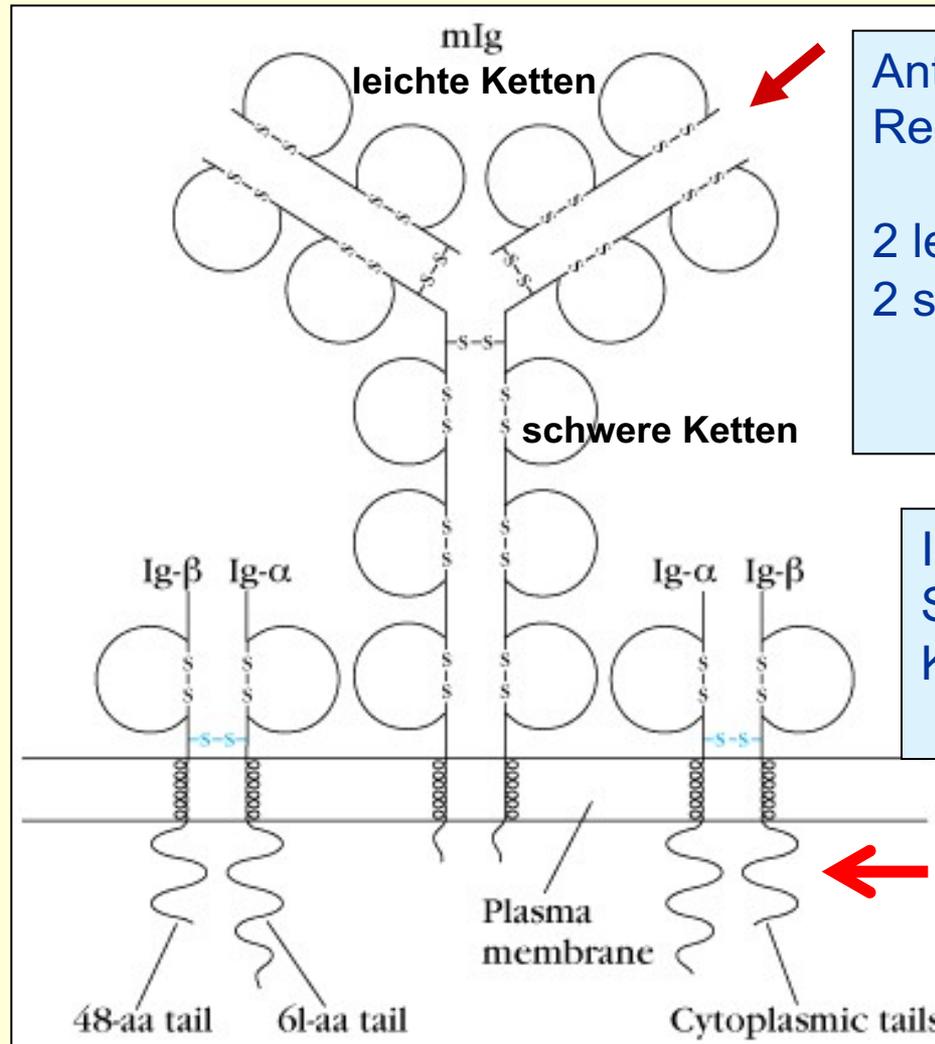
Korezeptoren: CD4 oder CD8 (TcR- $\alpha\beta$ T-Zellen)

Funktion: MHC-Restriktion, Signalisierung

T-Zell Korezeptoren



Aufbau von B-Zell-Rezeptorkomplex (BcR)



Antigenerkennungs-Region:

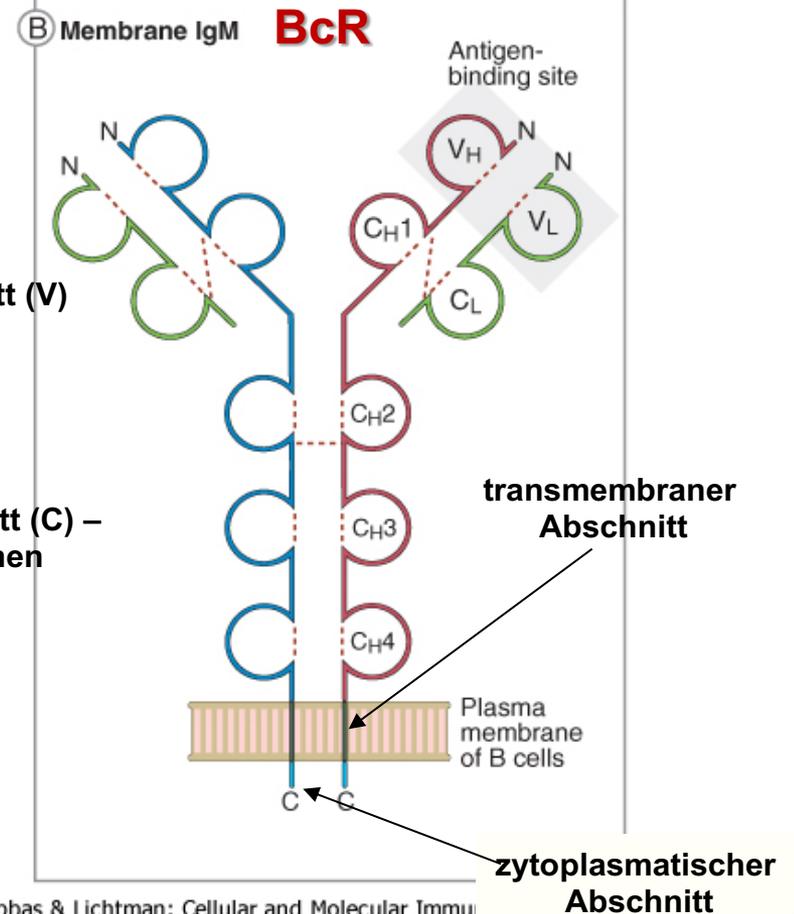
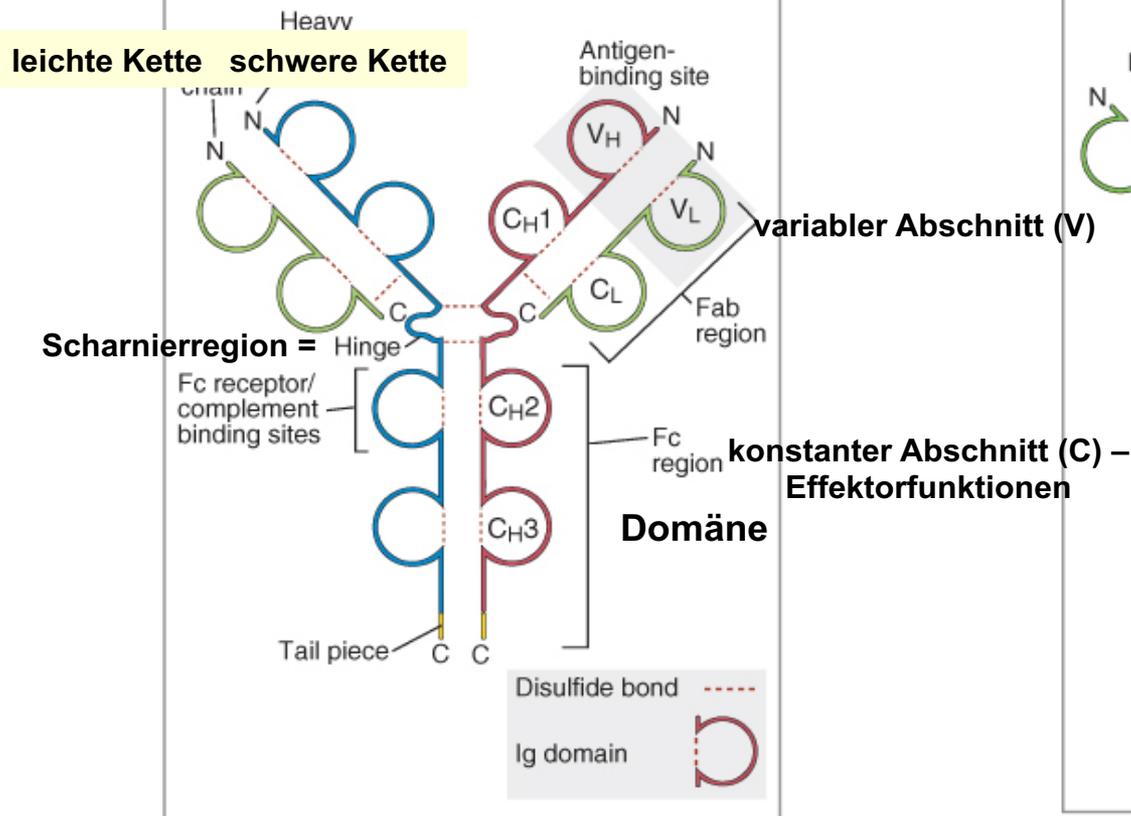
2 leichte Ketten
2 schwere Ketten

Ig $\alpha\beta$ sind
Signaltransduktions-
Ketten des BcRs

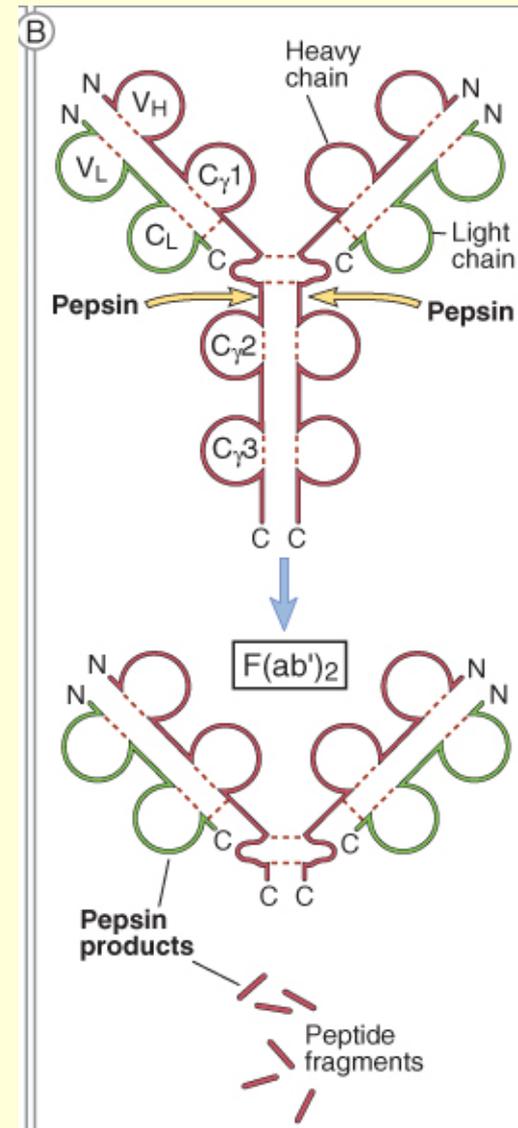
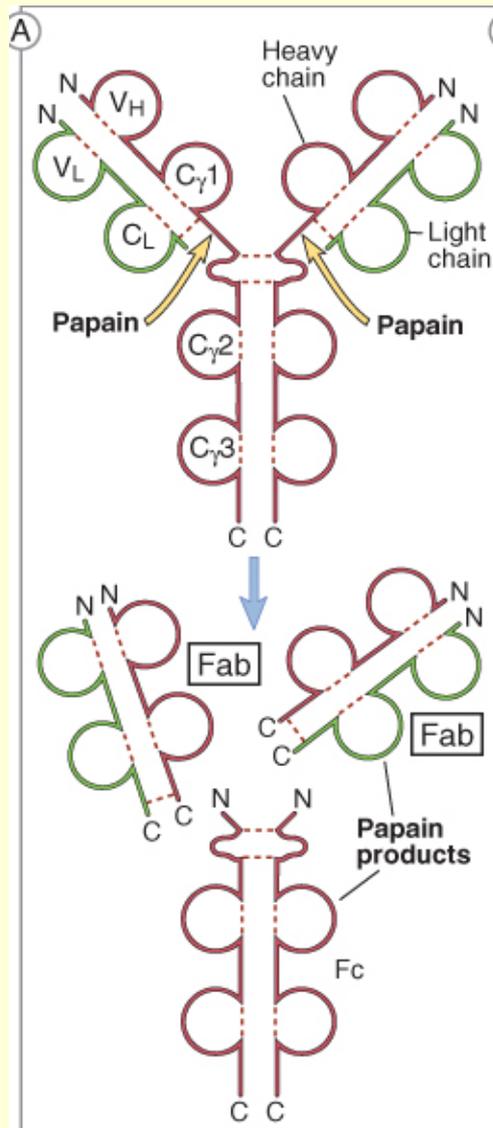
Signalübertragung

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

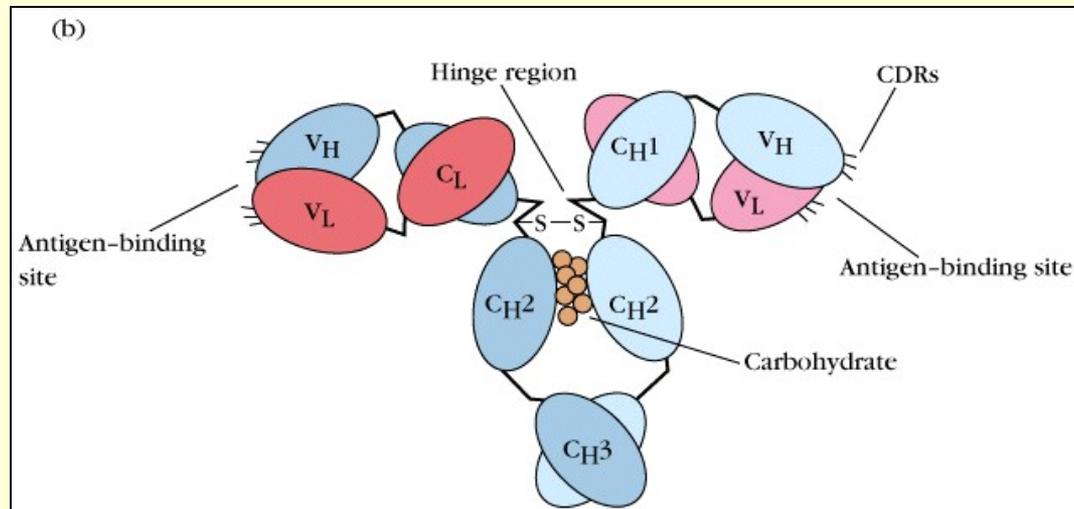
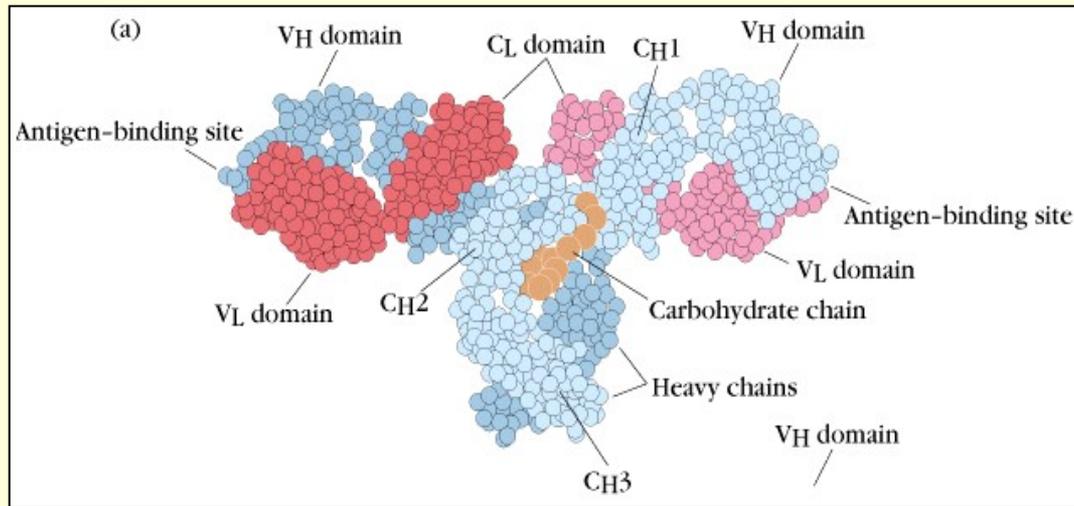
sekretorische Immunglobulin



Fragmente nach der enzymatischen Spaltung mit Papain und Pepsin



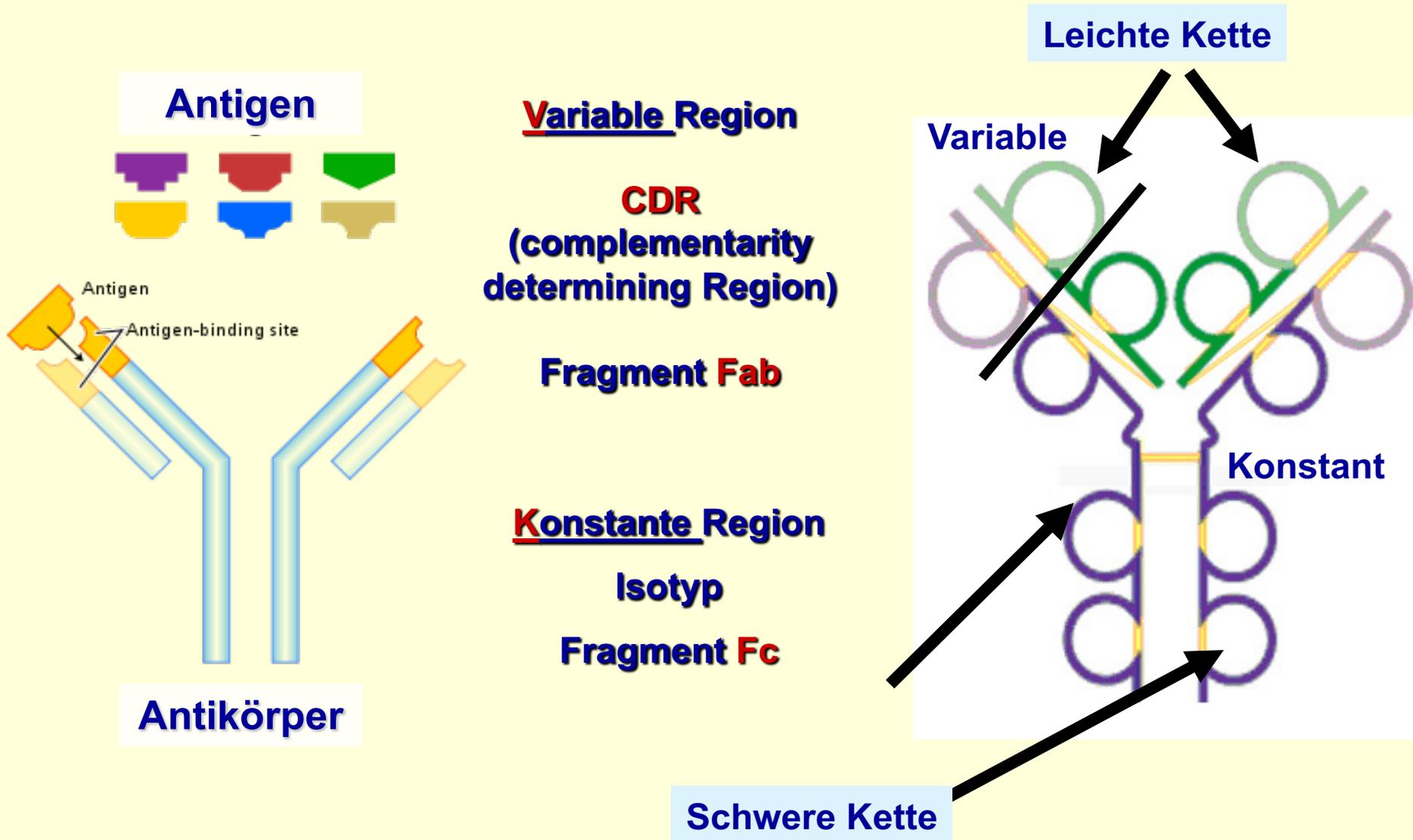
Röntgenstrukturanalyse eines IgG-Antikörpers



Charakter der Immunoglobuline

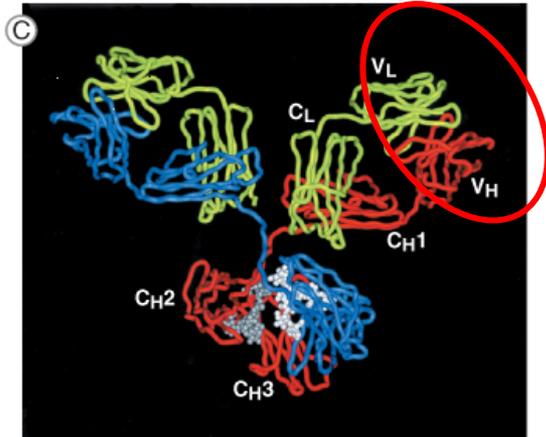
- ***Monofunktionaler*** Charakter vor der Antigenbindung → **BcR**
spezifische Antigenerkennung und –bindung
- ***Polyfunktionaler*** Charakter nach der Antigenbindung → **sekretorische Immunglobulin**
 1. Aktivierung des Komplementsystems,
 2. Signaltransduktion,
 3. Bindung an unterschiedliche immunologische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

Antigenbindung des Immunoglobulinmoleküls

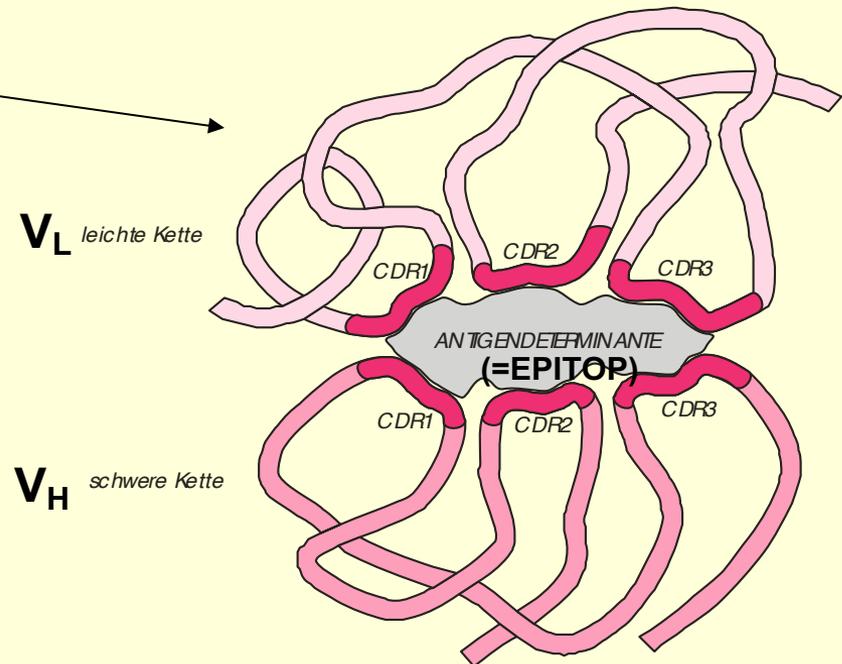


Die Antigenbindungsstelle wird von den CDRs gebildet

Crystal structure of secreted IgG



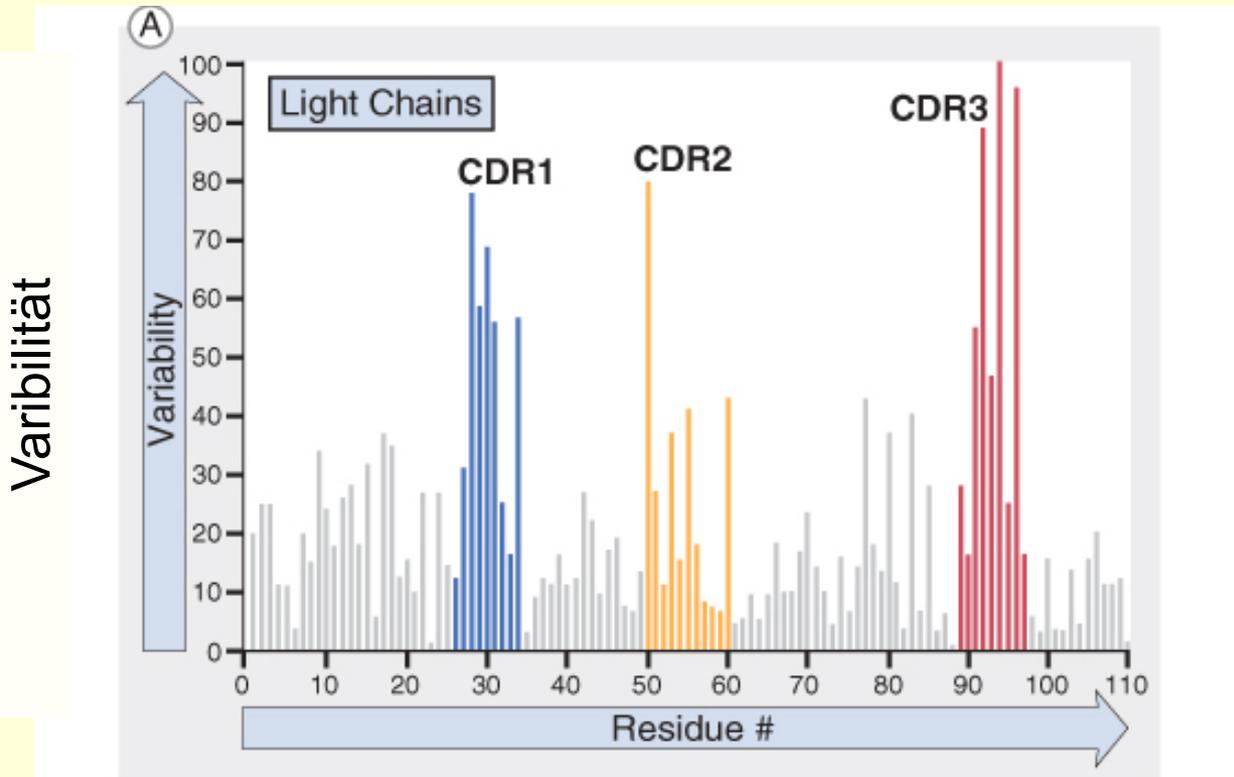
CDR 1,2,3 = Complementarity determining Regions = hypervariable Abschnitte



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

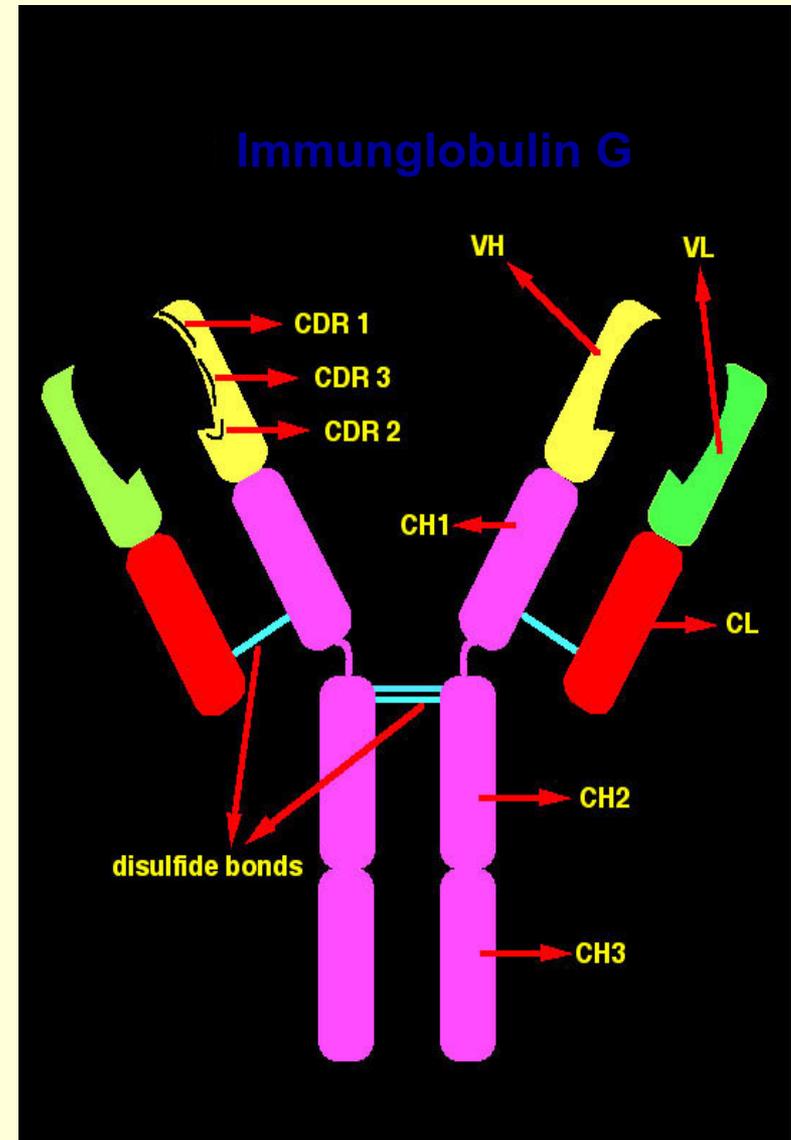
Die Position der Aminosäuren nummeriert von N-Terminus

Idiotyp

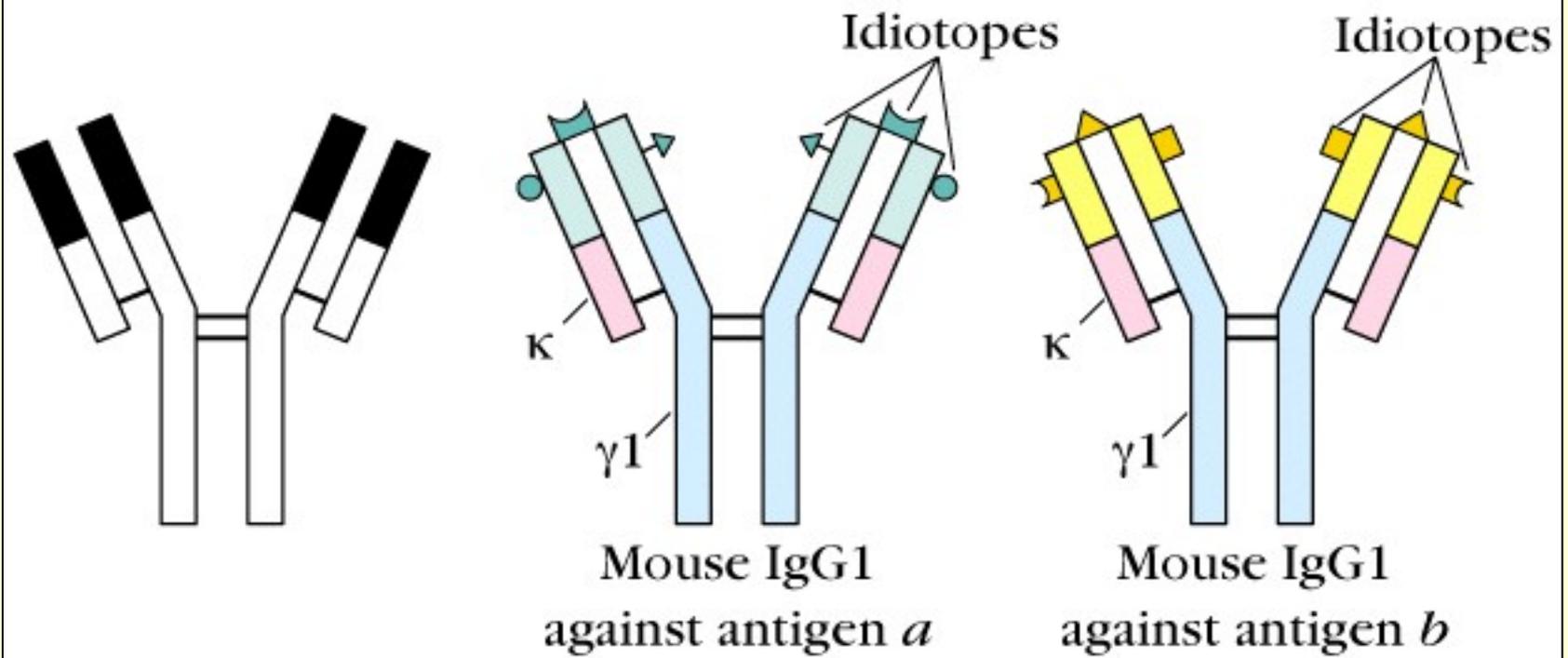
Individuelle Determinante in den variablen Regionen (V), charakteristisch für jeden spezifischen Antikörper, synthetisiert durch einen bestimmten B-Zellklon.

Synonyme

CDR,
hypervariable Region,
antigenbindende Region der Fab



(c) Idiotypic determinants



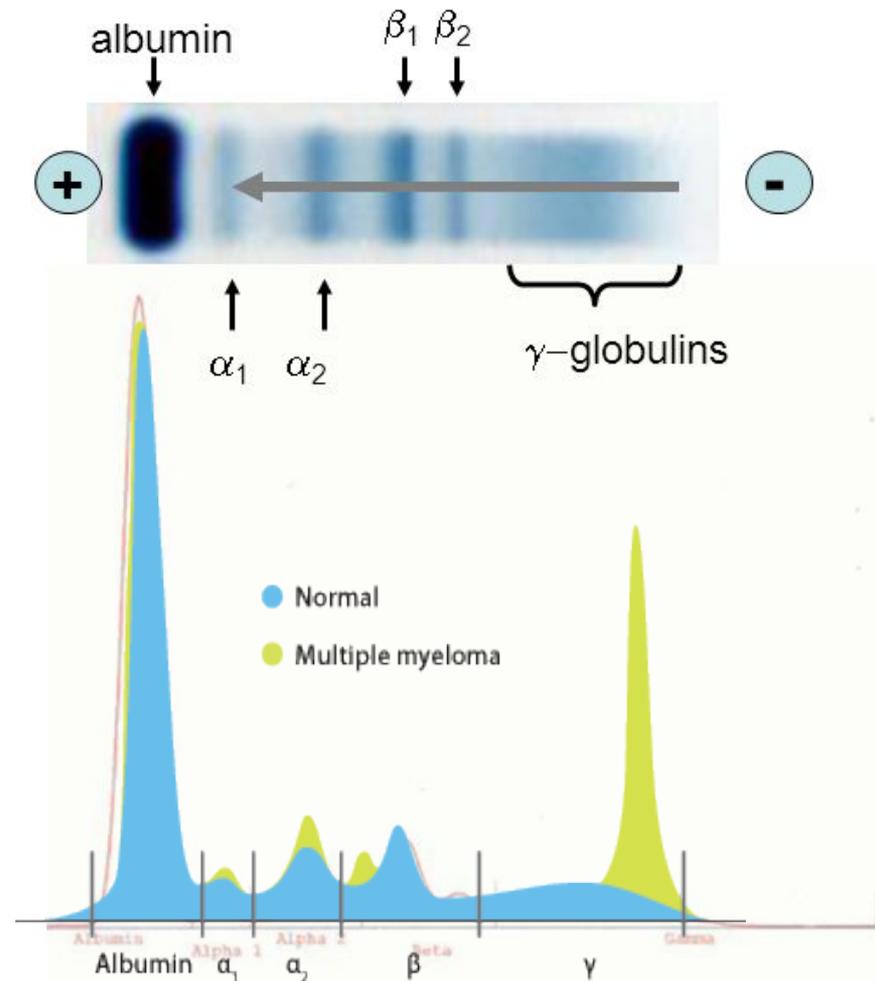
Immunglobulin Isotypen = Ig-Klassen

- 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

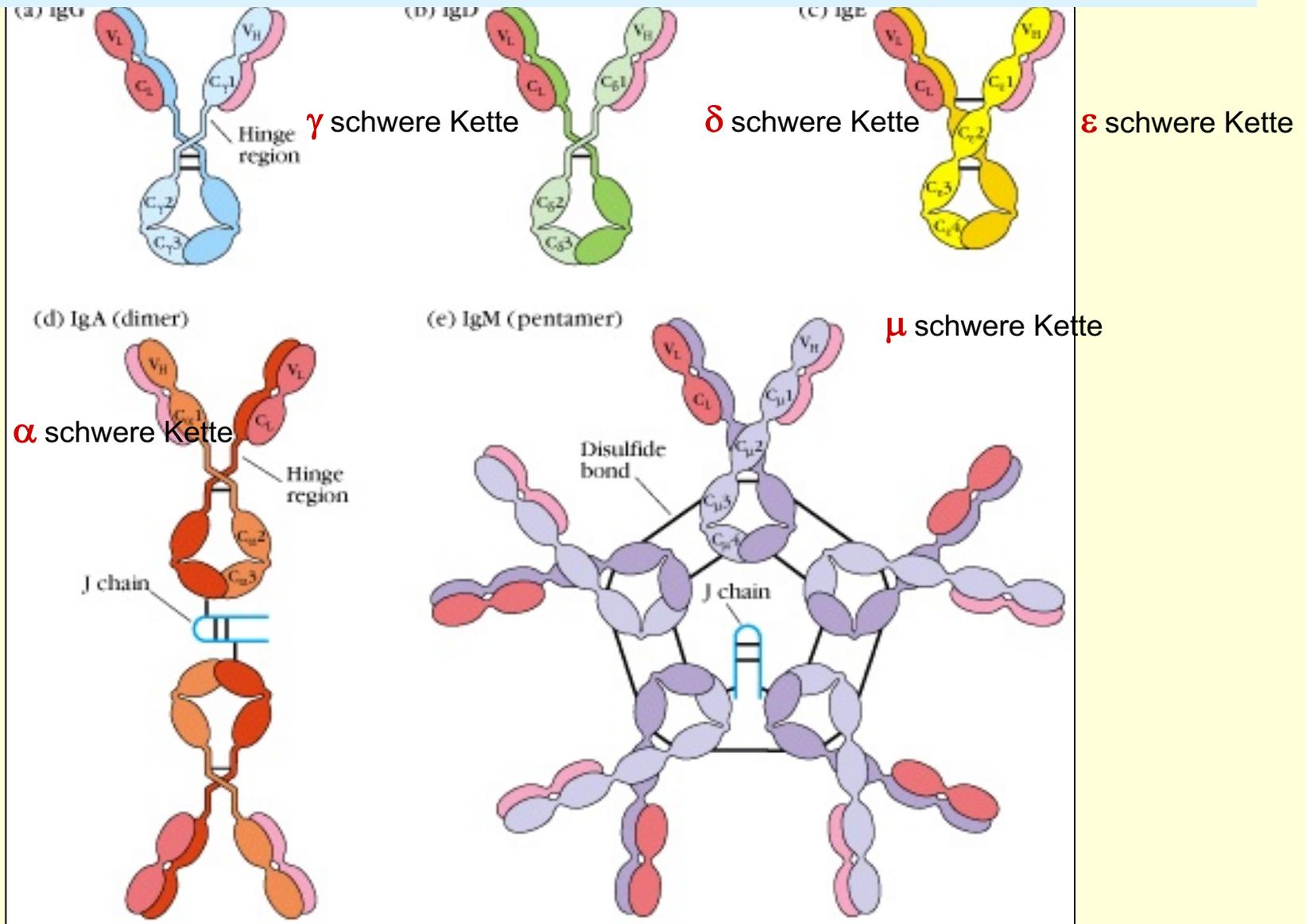
Types of plasma proteins

Electrophoresis of plasma proteins

Proteins move in an electric field according to their charge and size.



Immunglobulin Isotypen = Ig-Klassen



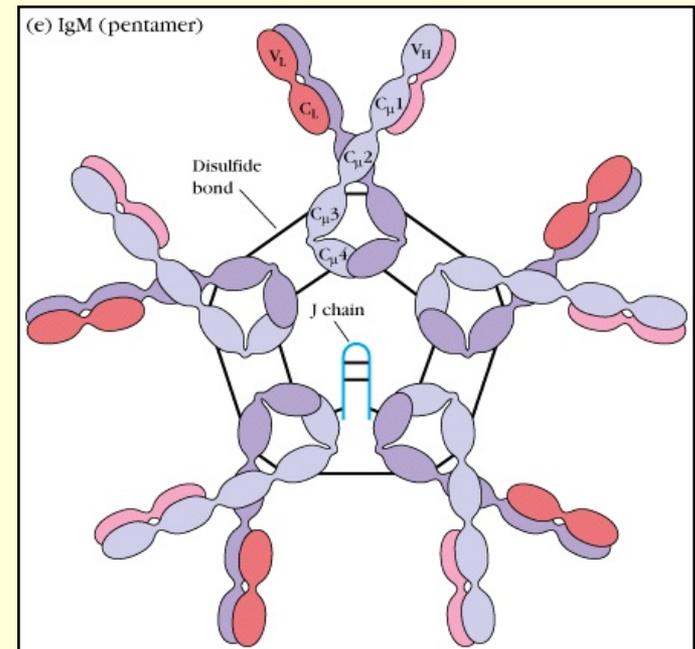
Funktionen der IgM

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:

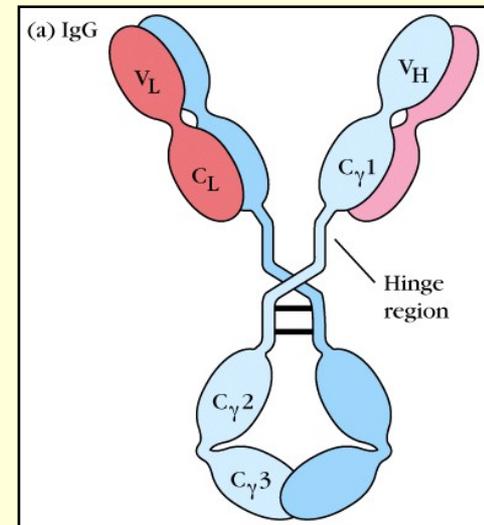
- Neutralisierung (agglutination)
- Komplementaktivierung,
- Schutz der Schleimhäute



Funktion der IgG-Klasse

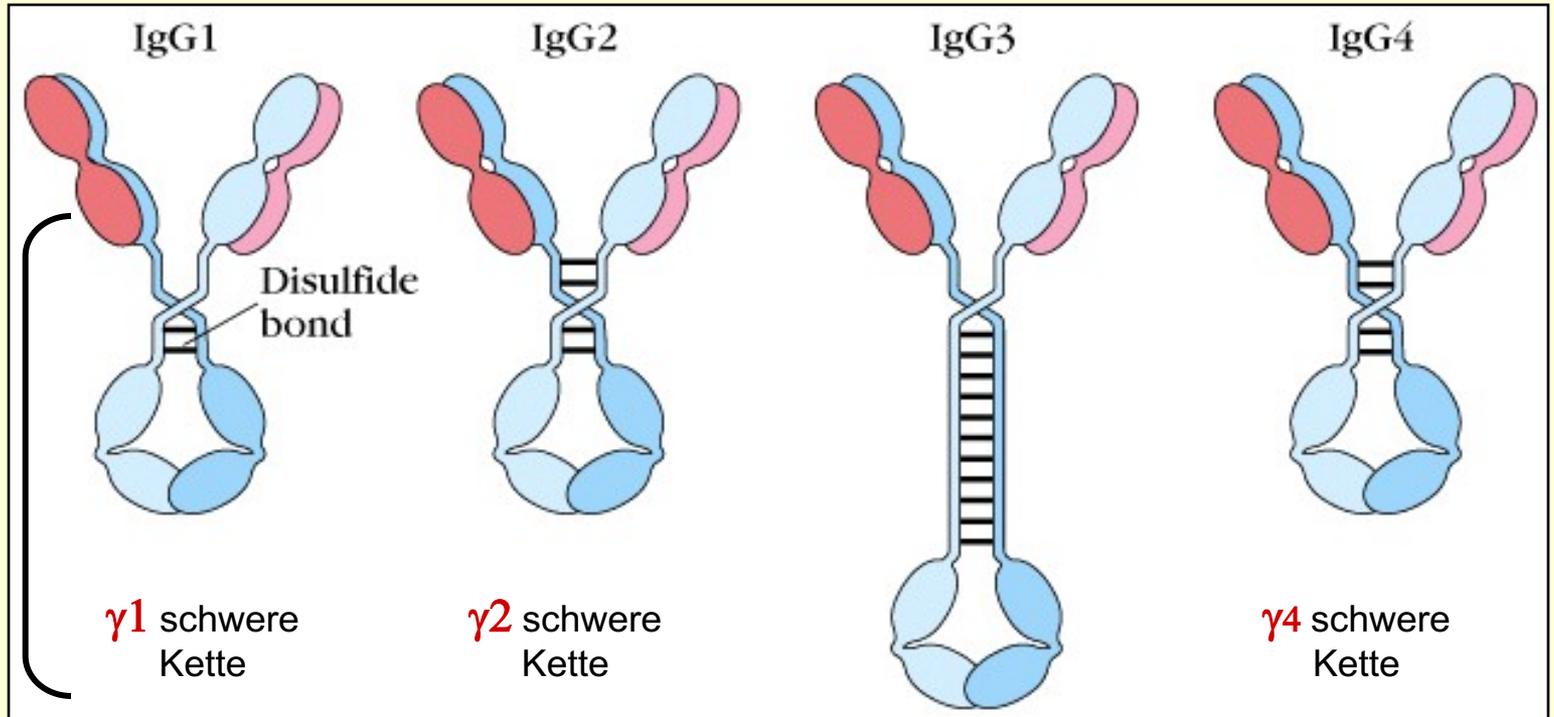
IgG (Mw 150 kD)

- 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



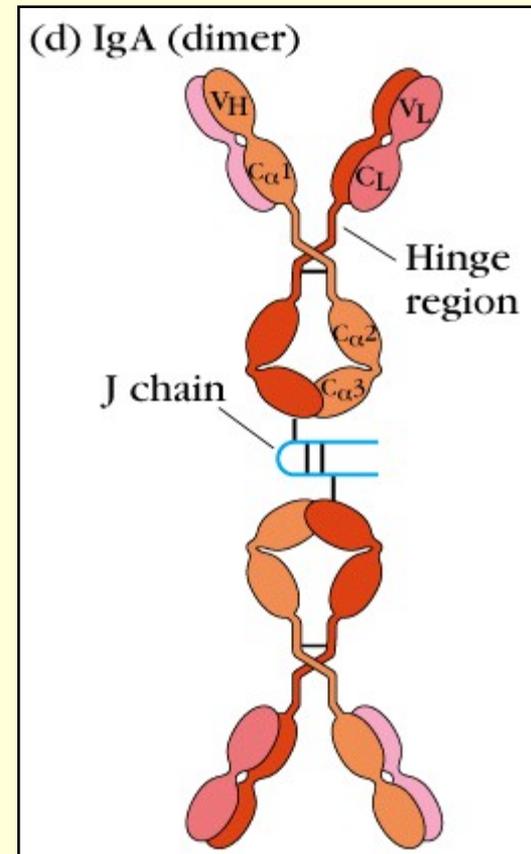
Funktion der IgA

IgA (Mw 150-600 kD,

- Monomere Form in Serum (IgA1)
- dimere Struktur – sekretorische IgA

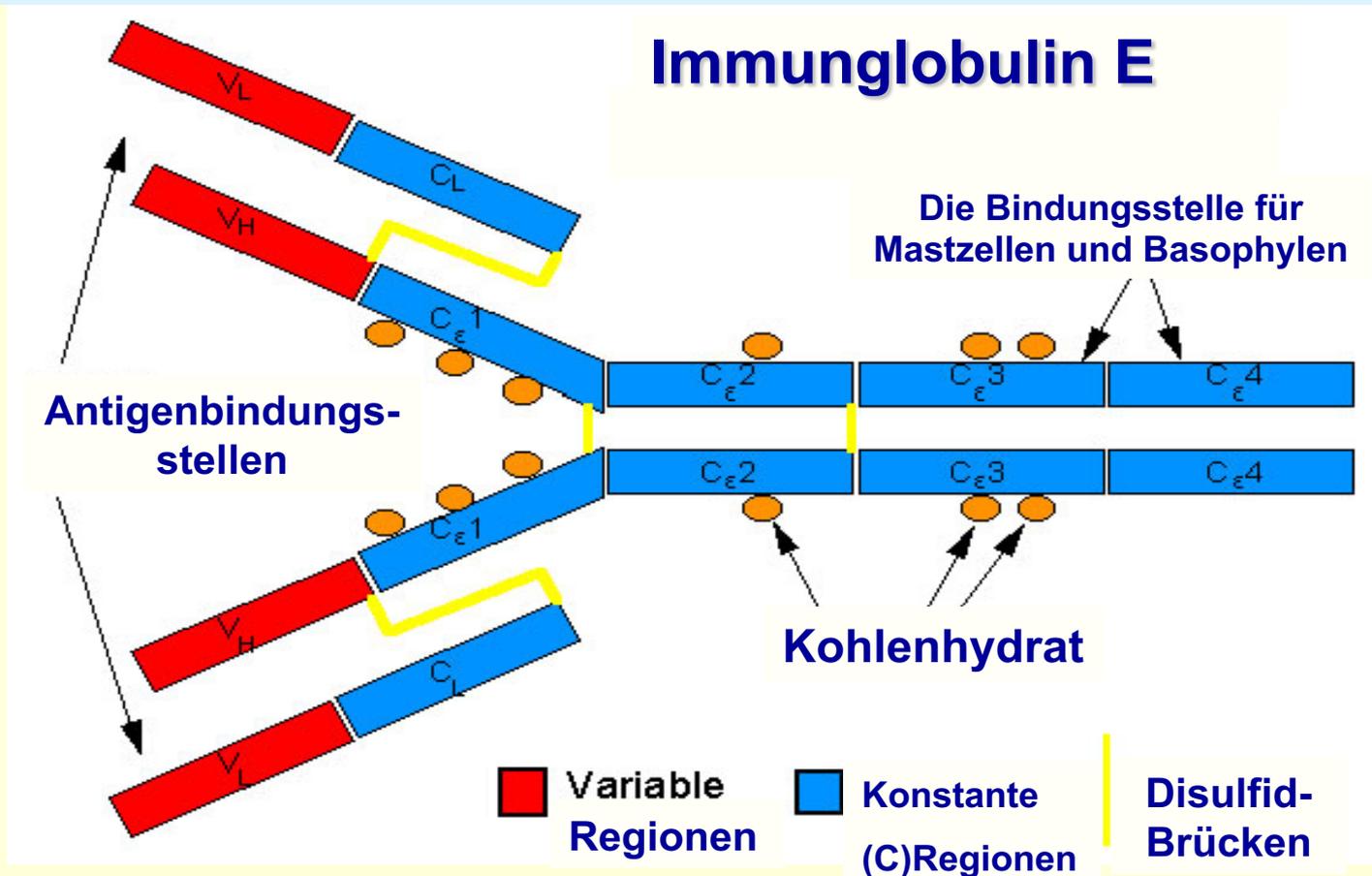
- **Schleimhaut-Oberfläche**, MALT,
Muttermilch, Blut

- Funktion: Neutralisierung
- Komplementaktivierung
- Fc α R-Bindung → Phagozytose

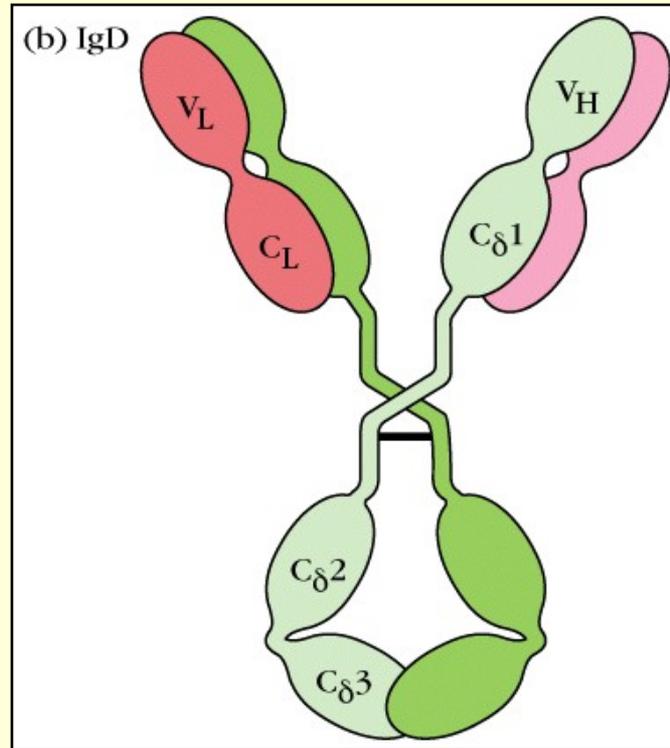


IgE (Mw 190 kD)

- 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 Antigenenerkennungsrezeptor

Definition der Antigene

Definition der Antigene

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

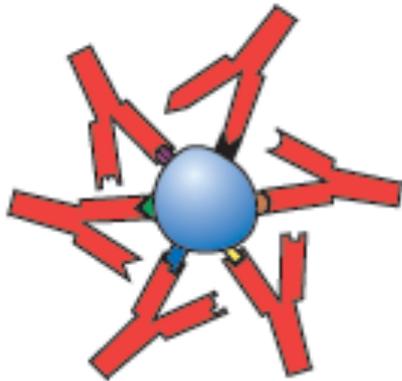
- Ursprüngliche (alte) Definition: Antigen ist eine **fremde** Substanz, die eine Immunantwort induzieren kann.
- Heutige Definition: Antigen ist eine Substanz, die von T-Zell- und B-Zell-Rezeptoren erkannt wird und eine **aktive spezifische Immunantwort oder Toleranz** auslöst, die von MHC-Molekülen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

Grundlegende Begriffe

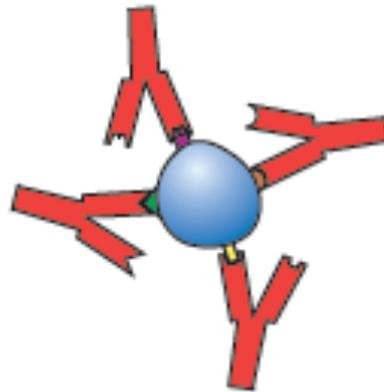
- **Immunogen:** Substanz, die in einem Organismus eine spezifische Immunantwort auslösen kann
- **Epitop (Antigendeterminant):** ein kleiner Abschnitt des Antigens, der von einem Antikörper, BcR oder TcR erkannt wird.
- **Hapten:** eine niedermolekulare Substanz, die selbst nicht immunogen ist, aber 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 Antigen

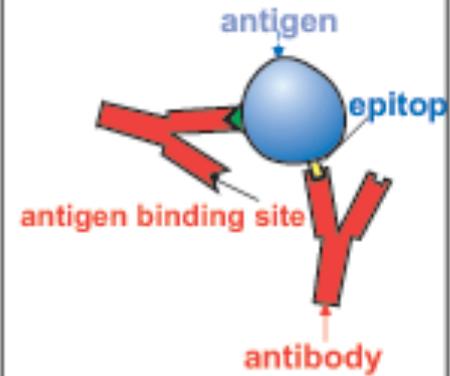
the surface of an antigen possesses 6 epitops



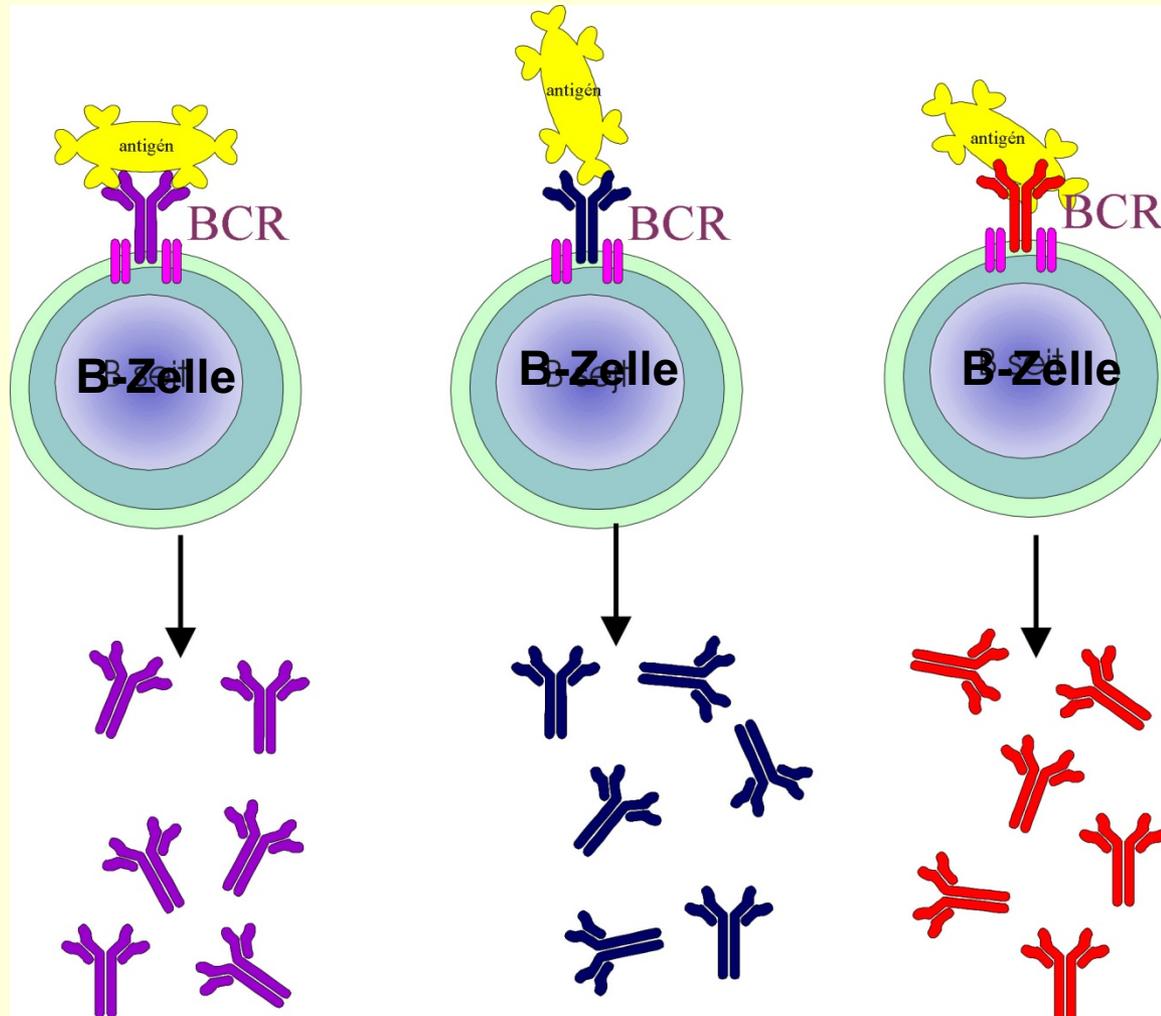
the surface of an antigen possesses 4 epitops



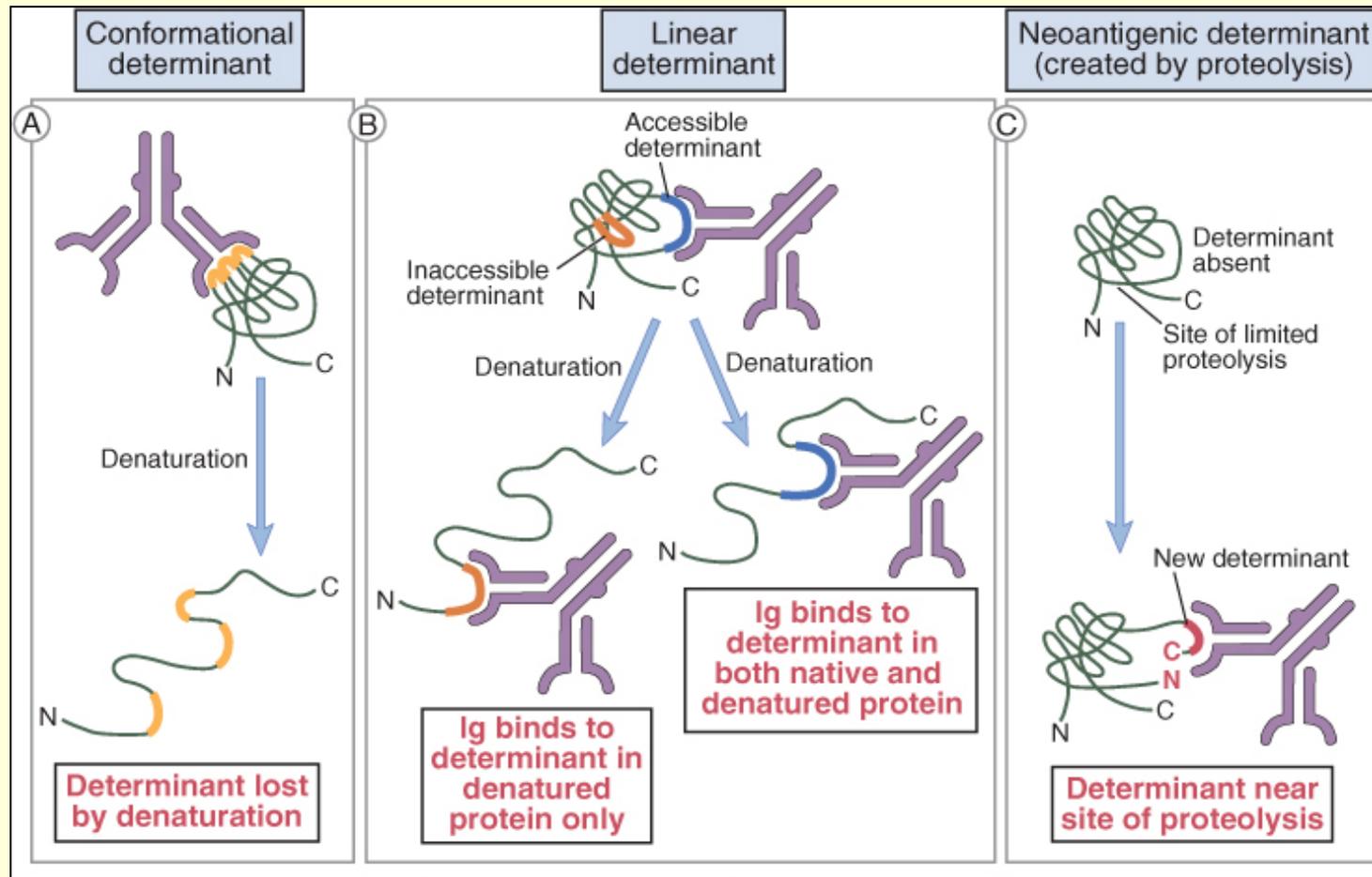
the surface of an antigen possesses 2 epitops



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



B-Zellen erkennen lineare- und Konformationsepitope



Eigenschaften von Antigenen beeinflussen deren Immunogenizität

1. Physikochemische Eigenschaften von Antigenen (Immunogen Molekülen):
2. Molekülgröße > 100 kDa
3. Chemische Komplexität, Struktur des Antigens
4. „Foreignness“- phylogenetische Unterschied zwischen Antigen und körpereigenen Proteinen
5. Antigendosis
6. 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, Lävan, Blutgruppensubstanzen |
| c. Nukleinsäuren | → | DNS, RNS |
| d. Konjugierte Antigene | → | Dinitrophenylierte Proteine |
| e. Polypeptide | → | Polymere von Aminosäuren |
| f. Lipide | → | Cholesterin, Lezithin |

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