

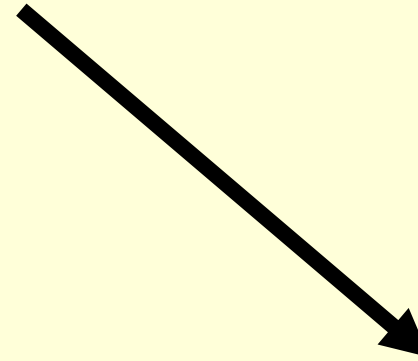
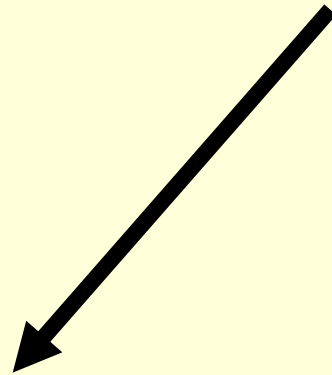
Grundlagen der Immunologie

4. Vorlesung

Definition der Antigene

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

Immunologische Erkennung mit Erkennungsmolekülen



Angeborene Immunität

allgemeine mikrobielle
Molekülmuster

(„pattern recognition receptors“ PRR)

Erworbene Immunität

Antigenspezifisch (EPITOP)

Antigenrezeptoren und Antikörper

Definition der Antigene

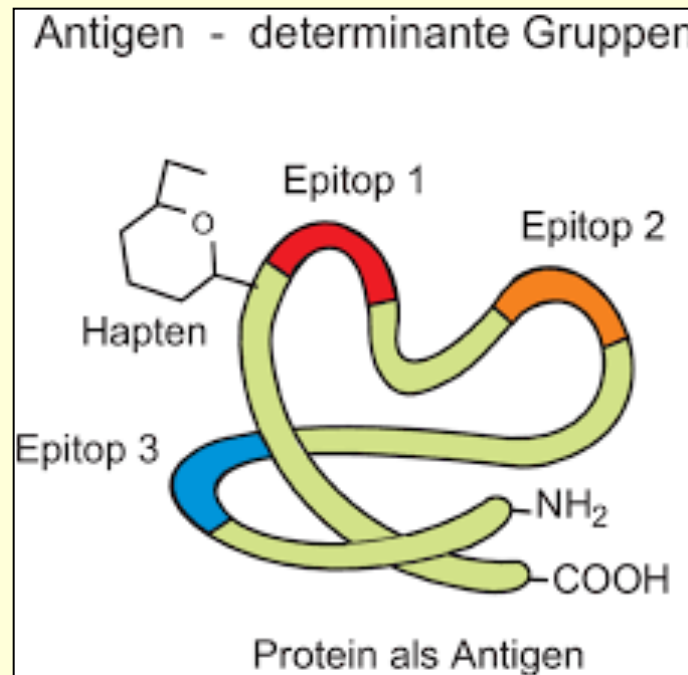
Definition der Antigene

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 I.

- **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.

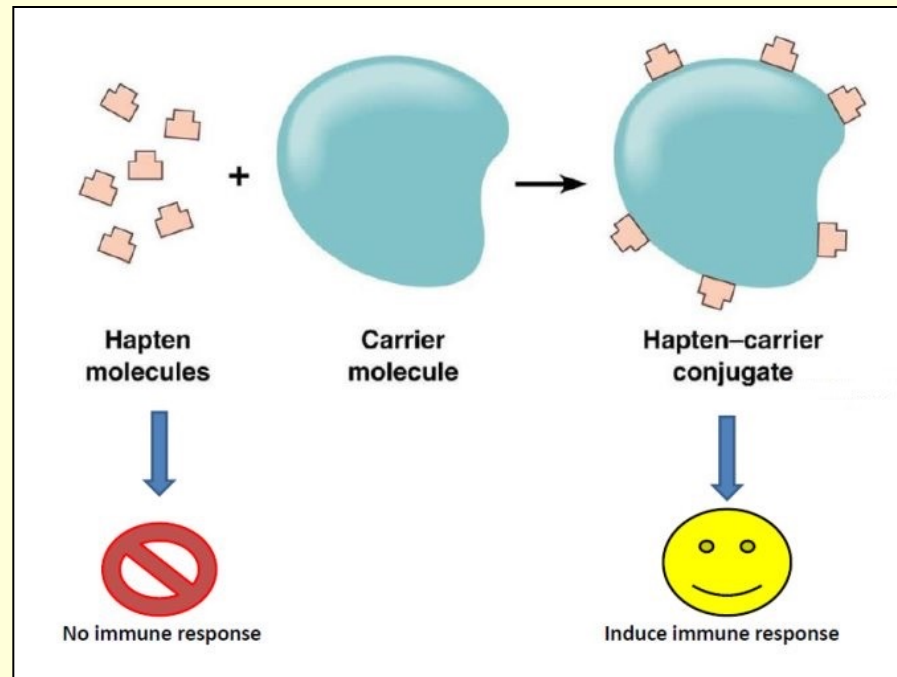


Grundlegende Begriffe II.

- **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.

HAPTENE:

Penicillin, Gifteiche,
Giftefeu,
Dinitrophenol,
Aminobenzol
Kapselpolysaccharid
von Pneumokokken
usw.

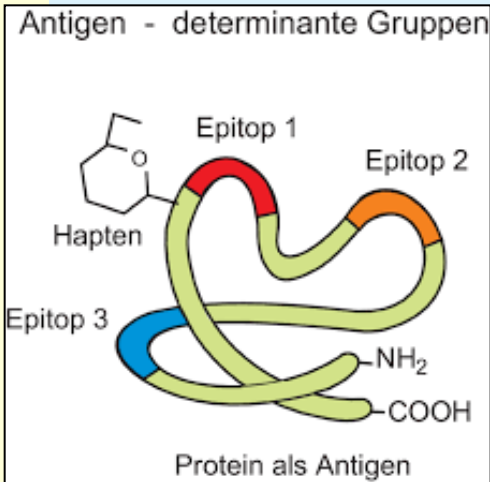


Träger Proteine:
Albumin
Serum Globuline
Usw.

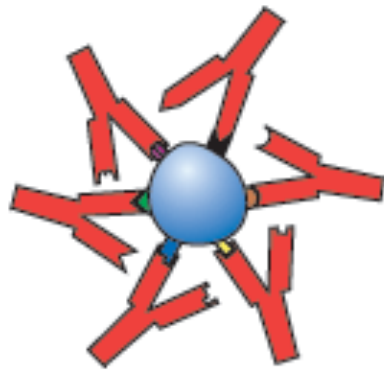
Eigenschaften von Antigenen beeinflussen deren Immunogenität

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. Lokalisation – anatomische Ort

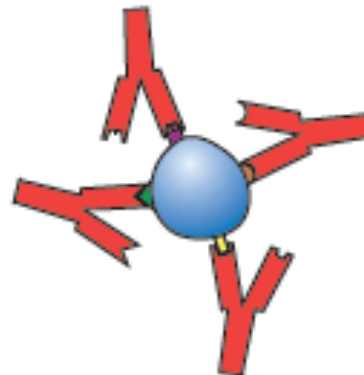
Epitope eines Antigen



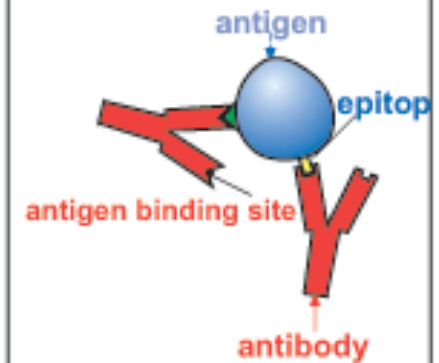
the surface of an antigen possesses 6 epitops



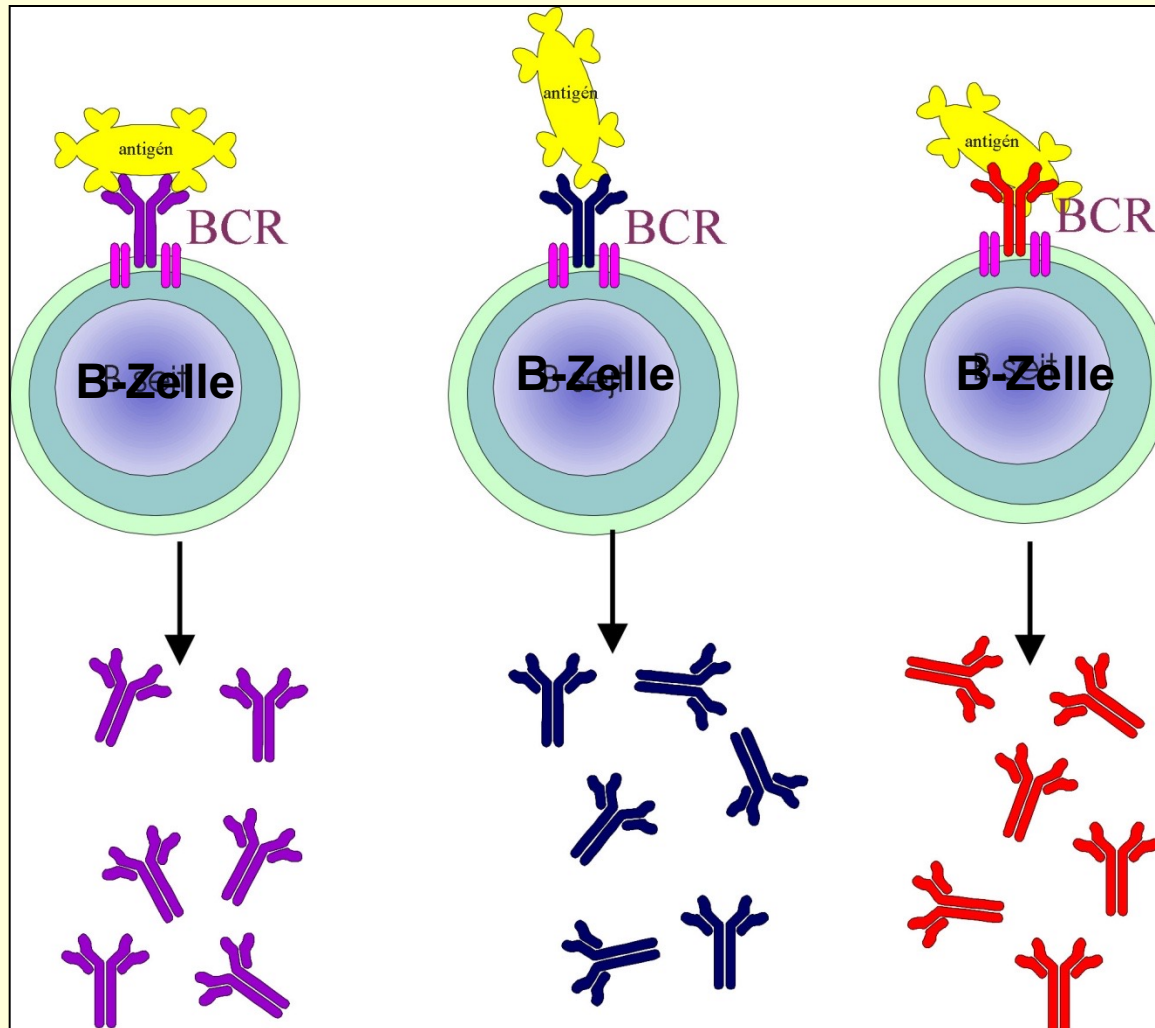
the surface of an antigen possesses 4 epitops



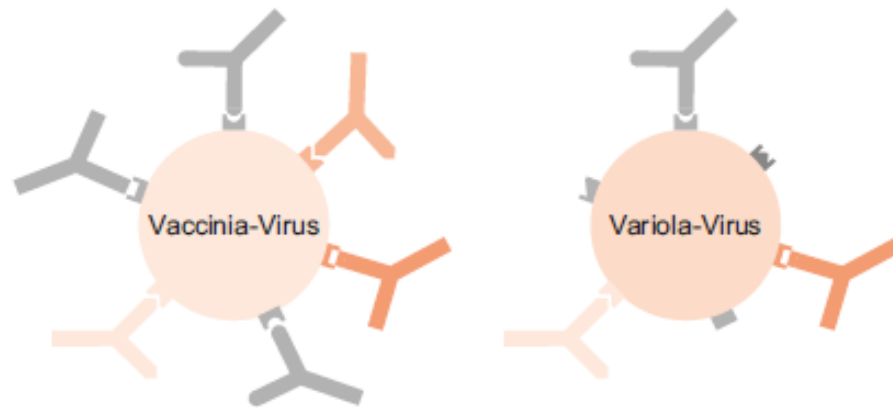
the surface of an antigen possesses 2 epitops



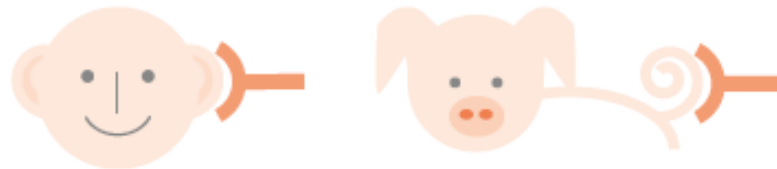
Verschiedene Epitope des komplexen Antigenes führen zu einer polyklonalen Antikörperantwort



Kreuzreagierende Antikörper

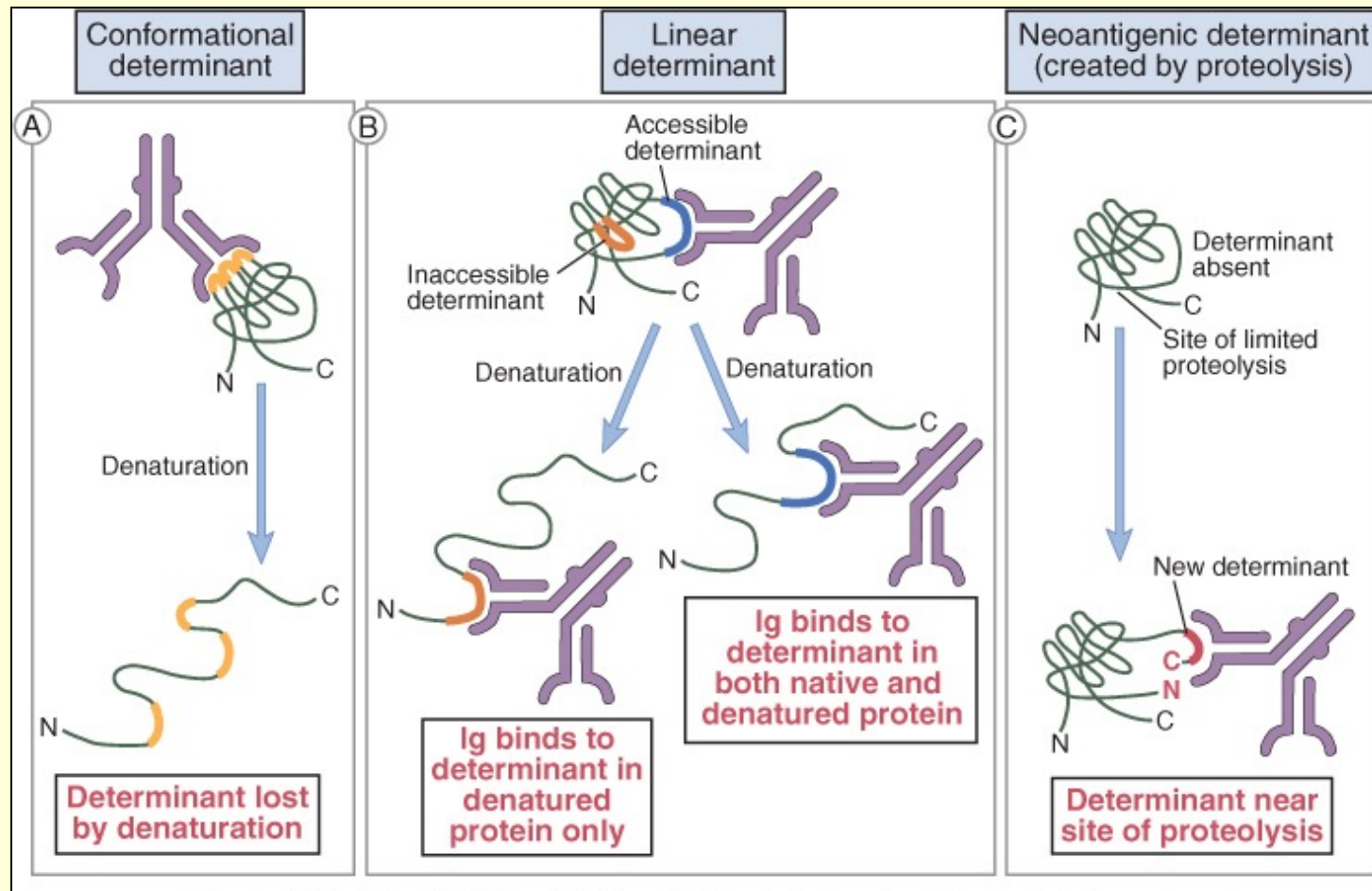


Erwartete Kreuzreaktivität von Antikörpern bei konservierten Epitopen



Unerwartete Kreuzreaktivität von Antikörpern bei zufälliger Ähnlichkeit von Epitopen

B-Zellen erkennen lineare- und Konformationsepitope



- **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.**

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

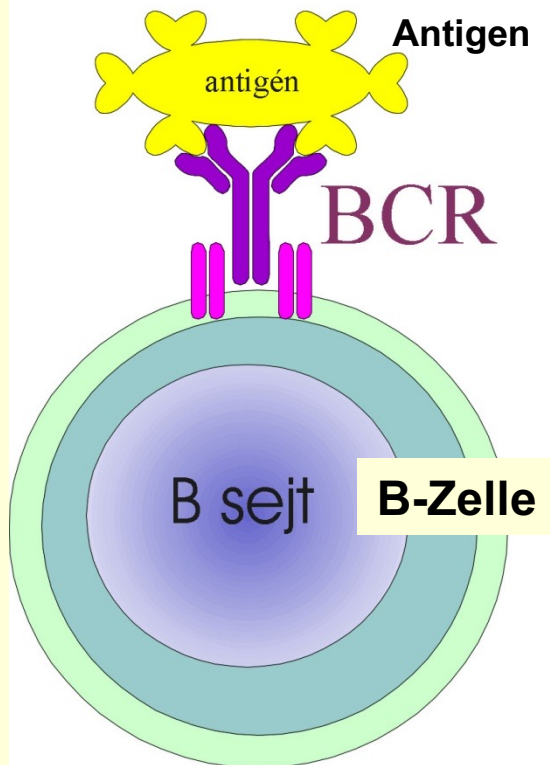
- | | | | |
|----|--------------------------|---|--|
| a. | Autoantigene (autologes) | → | stammen aus dem eigenen Organismus |
| b. | Isoantigene | → | stammen aus einem genetisch identischen (syngen) Spender |
| c. | Alloantigene (allogenes) | → | stammen aus einem nicht verwandten Spender derselben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

zwischen Spender und Empfänger

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

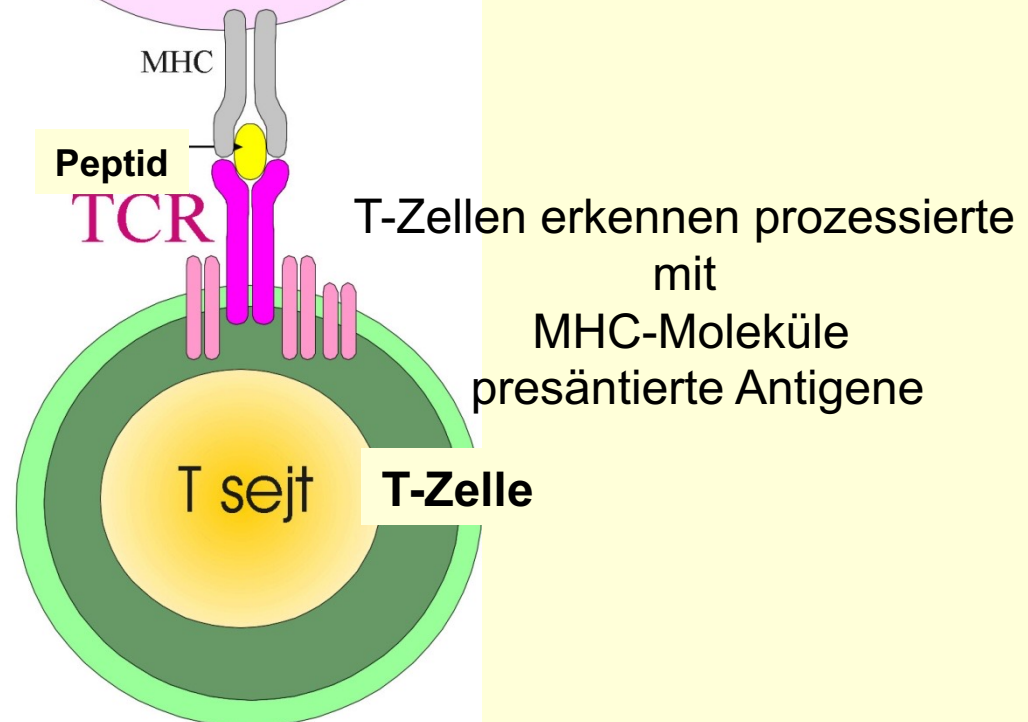
Unterschiede zwischen B- und T-Zellen in der Antigenerkennung

B-Zellen erkennen Antigene
in Lösung oder an Zelloberflächen



Antigen präsentierende Zelle
Makrophag, DC, B-Zelle

APC

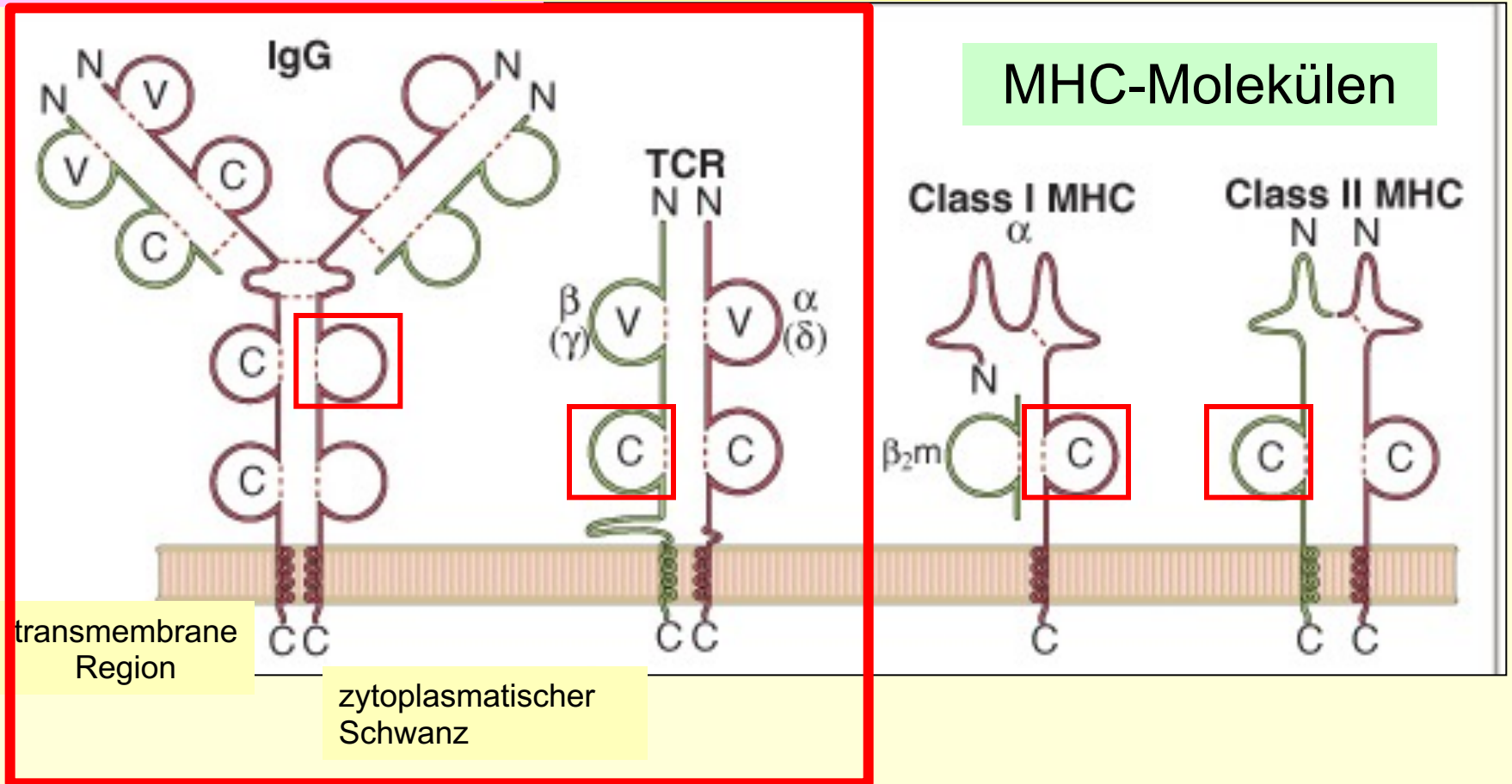


T-Zellen erkennen prozessierte
mit
MHC-Moleküle
presäntierte Antigene

Antigenrezeptoren – Ig-Superfamilie

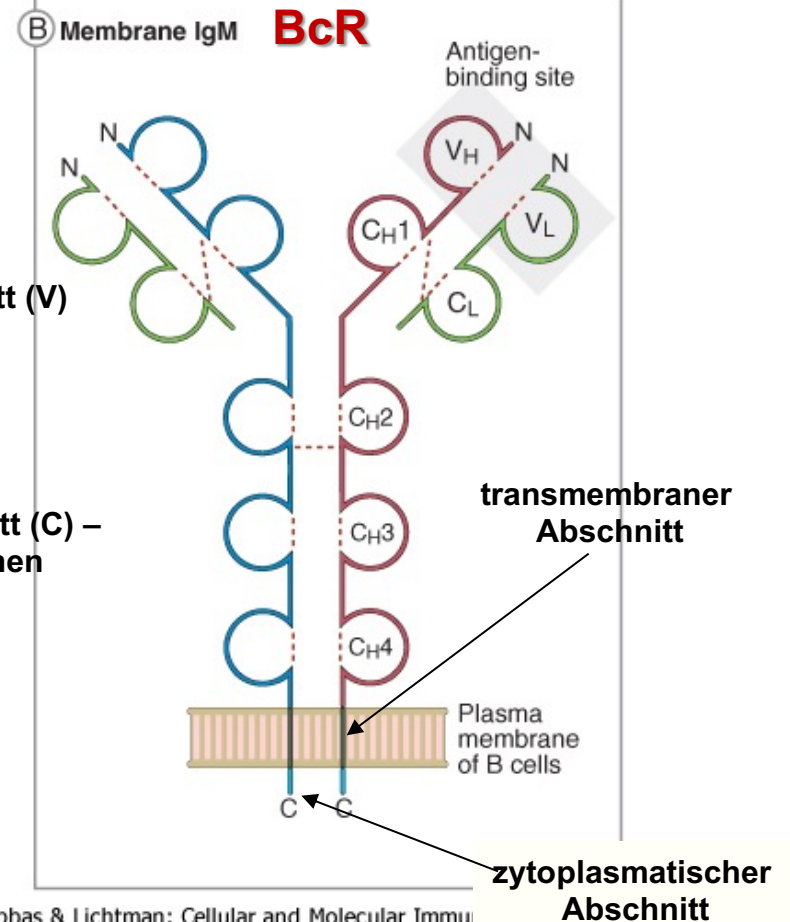
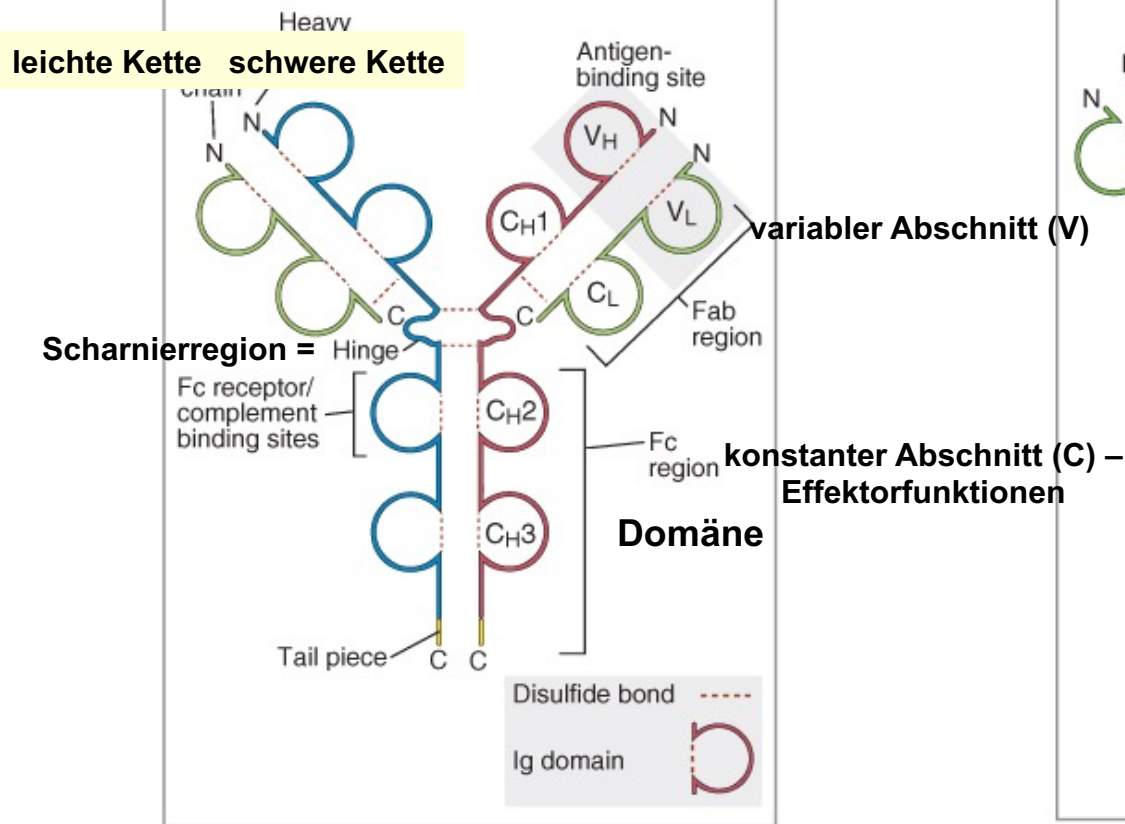
Antikörper - BcR

T-Zell-Rezeptor



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

sekretorische Immunglobulin



Struktur eines Antikörpers bzw. Immunglobulins

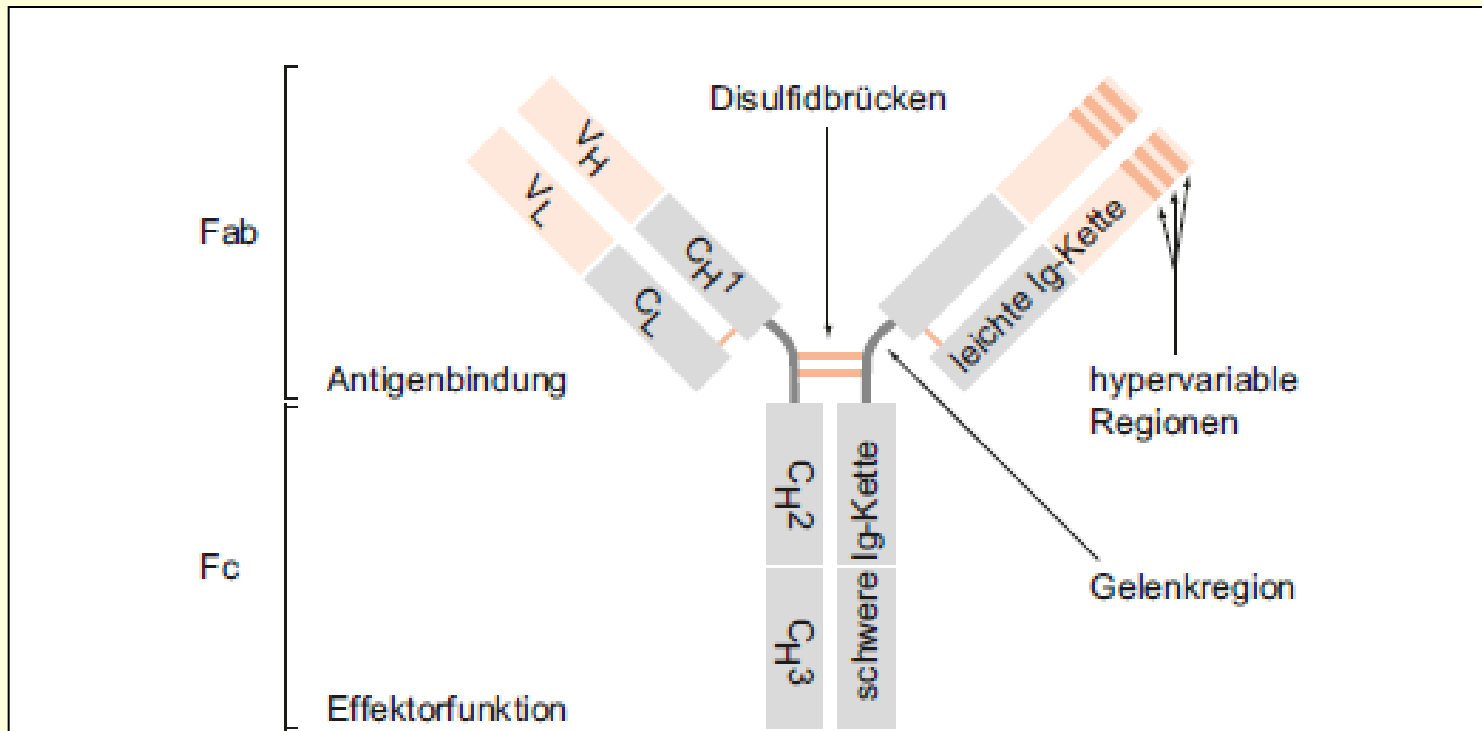
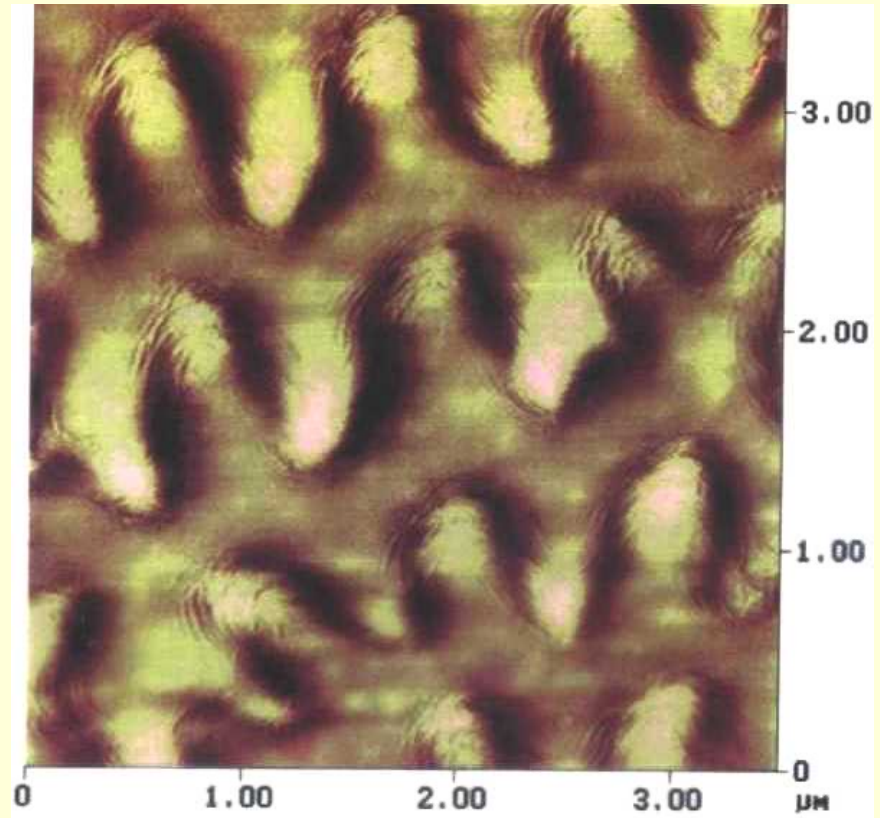
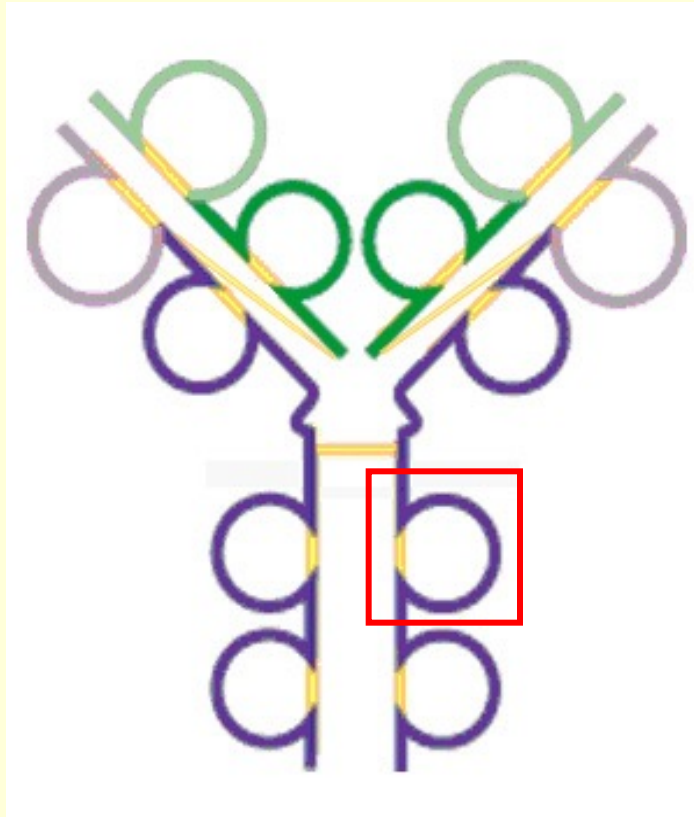


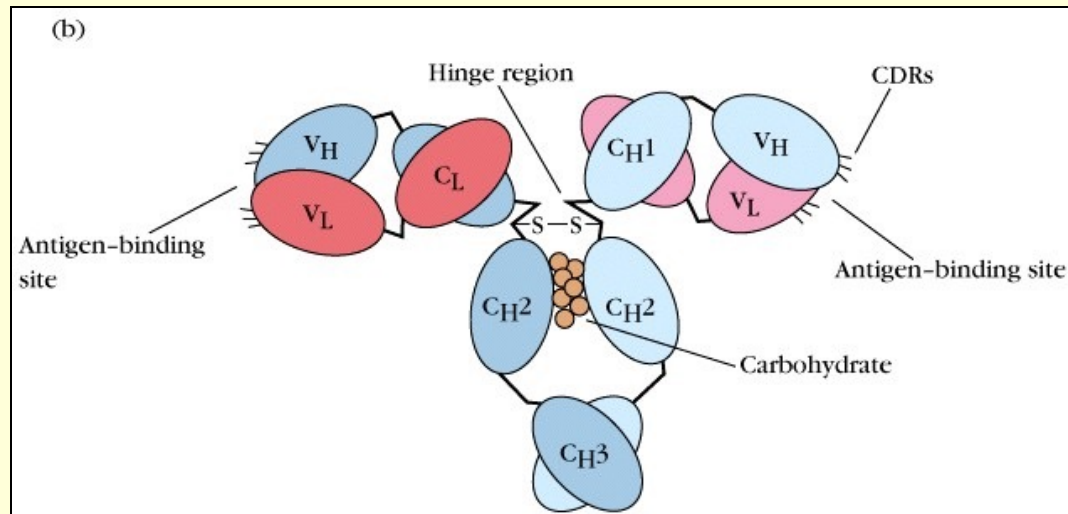
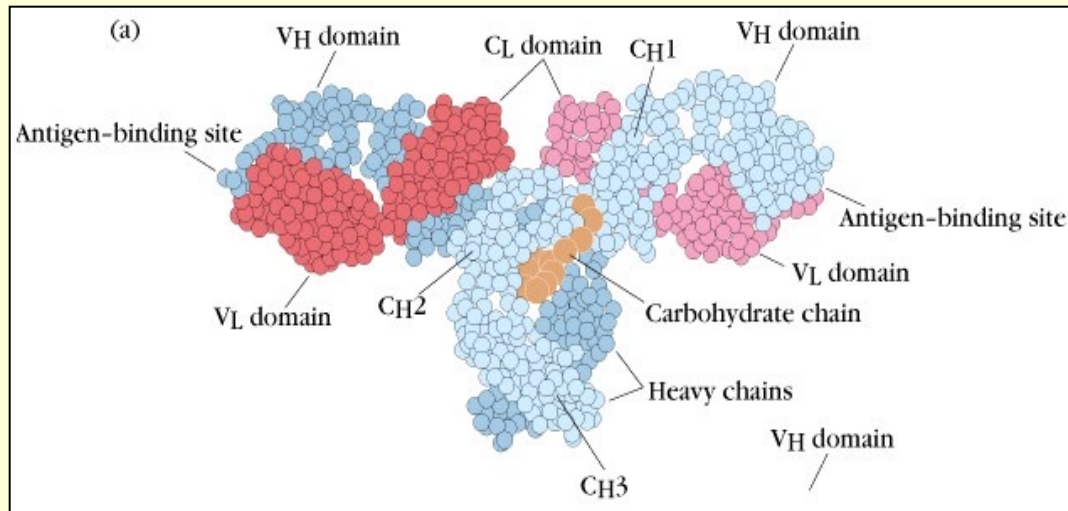
Abb. 1.3 Struktur eines Antikörpers bzw. Immunglobulins am Beispiel von IgG. Das Heterotetramer

Domän-Struktur des Antikörpers



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

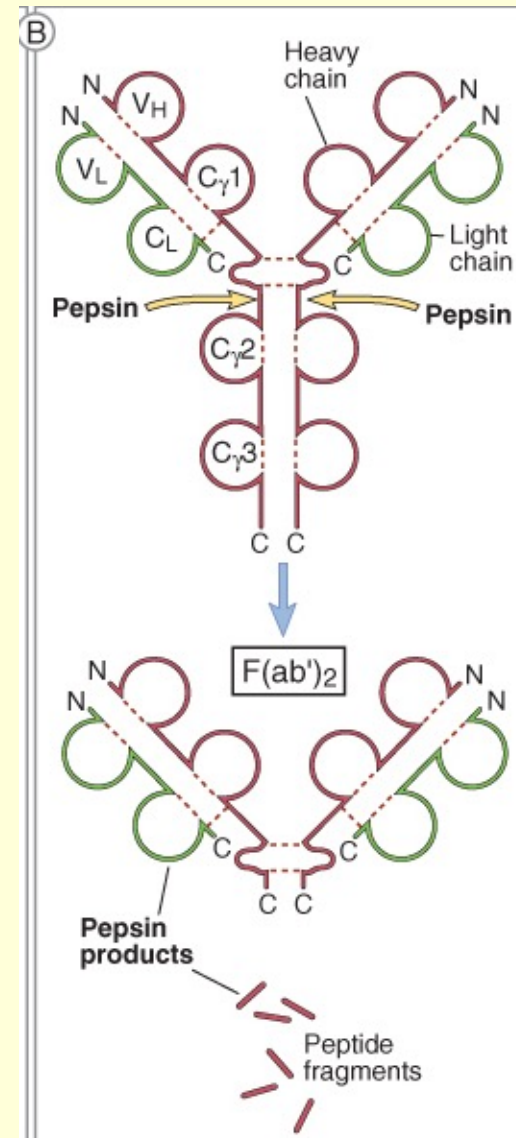
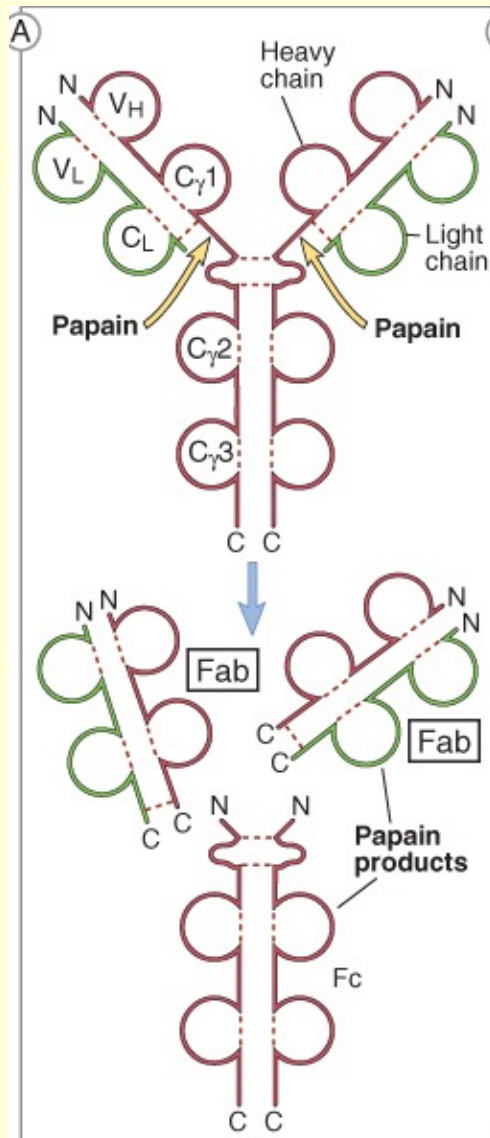
Röntgenstrukturanalyse eines IgG-Antikörpers



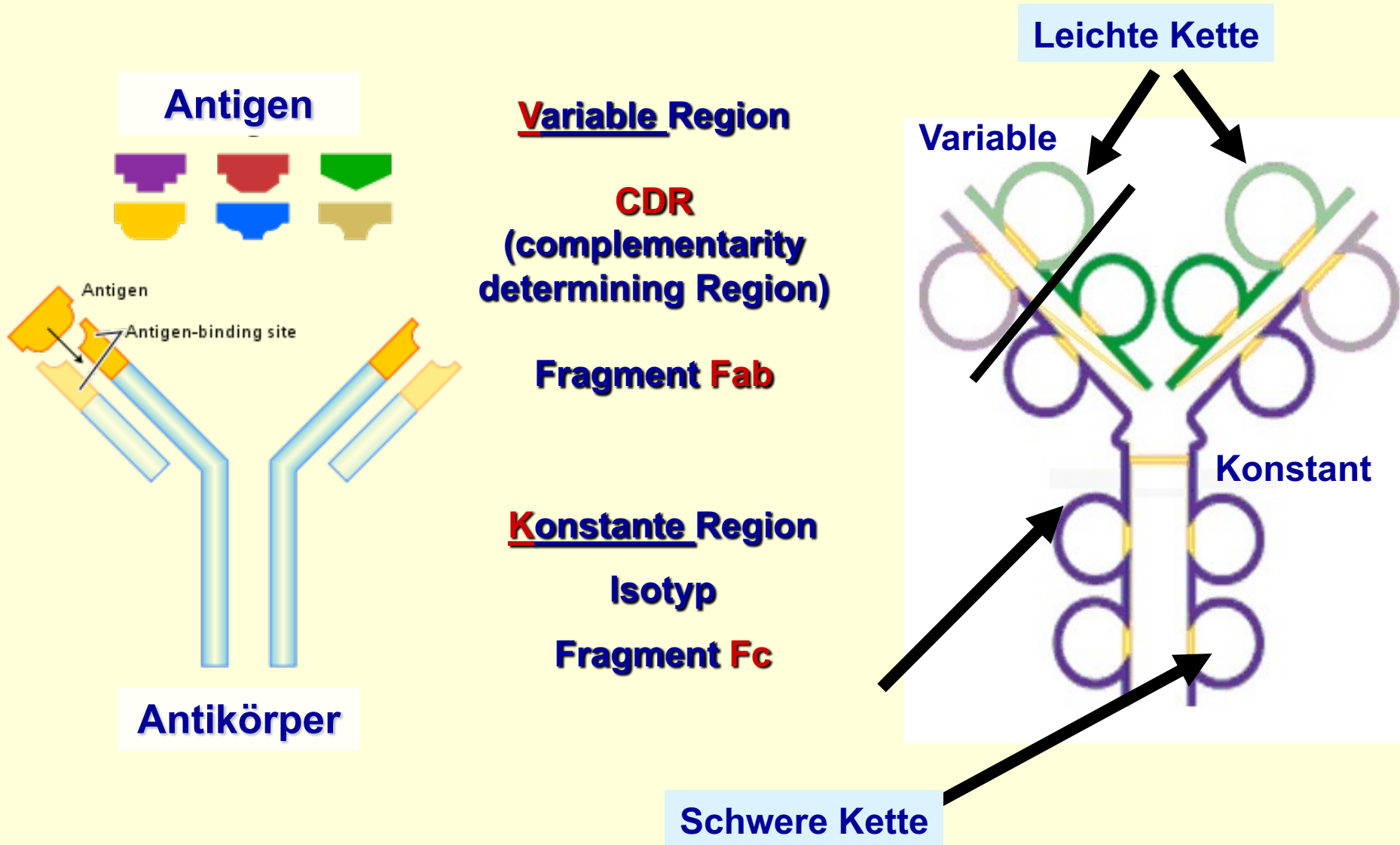
Charakter der Immunoglobuline

- ***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.

Fragmente nach der enzymatischen Spaltung mit Papain und Pepsin



Antigenbindung des Immunoglobulinmoleküls

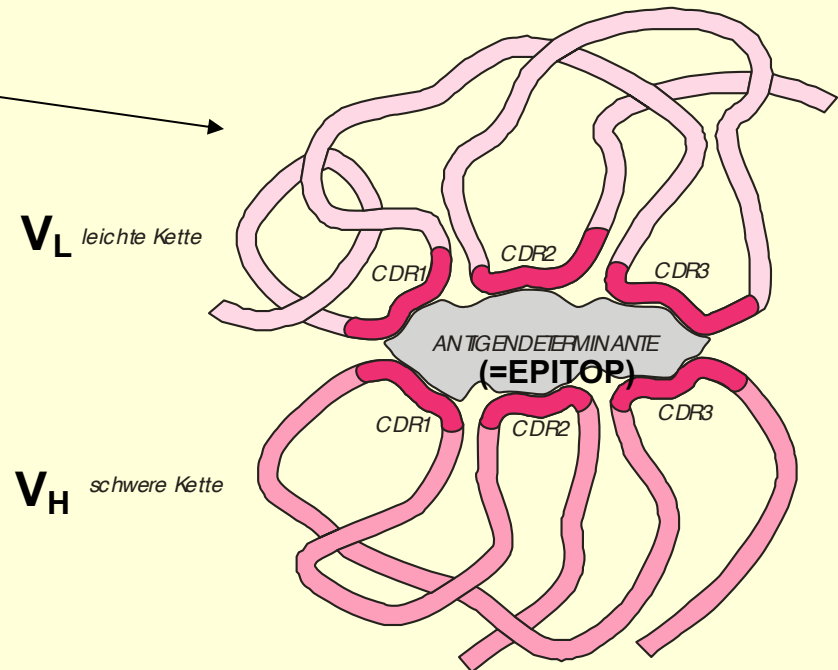


Die Antigenbindungsstelle wird von den CDRs gebildet

Crystal structure of secreted IgG



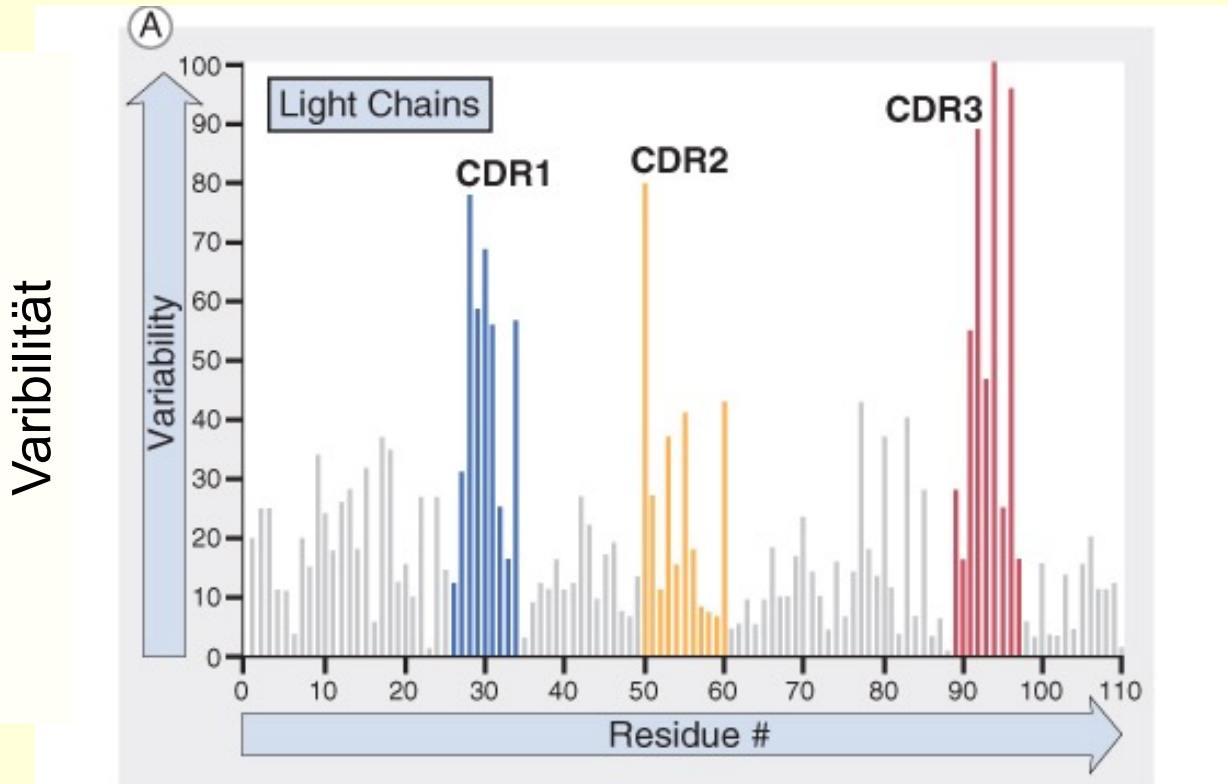
CDR 1,2,3 = Complementarity determining Regions = hypervariable Abschnitte



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

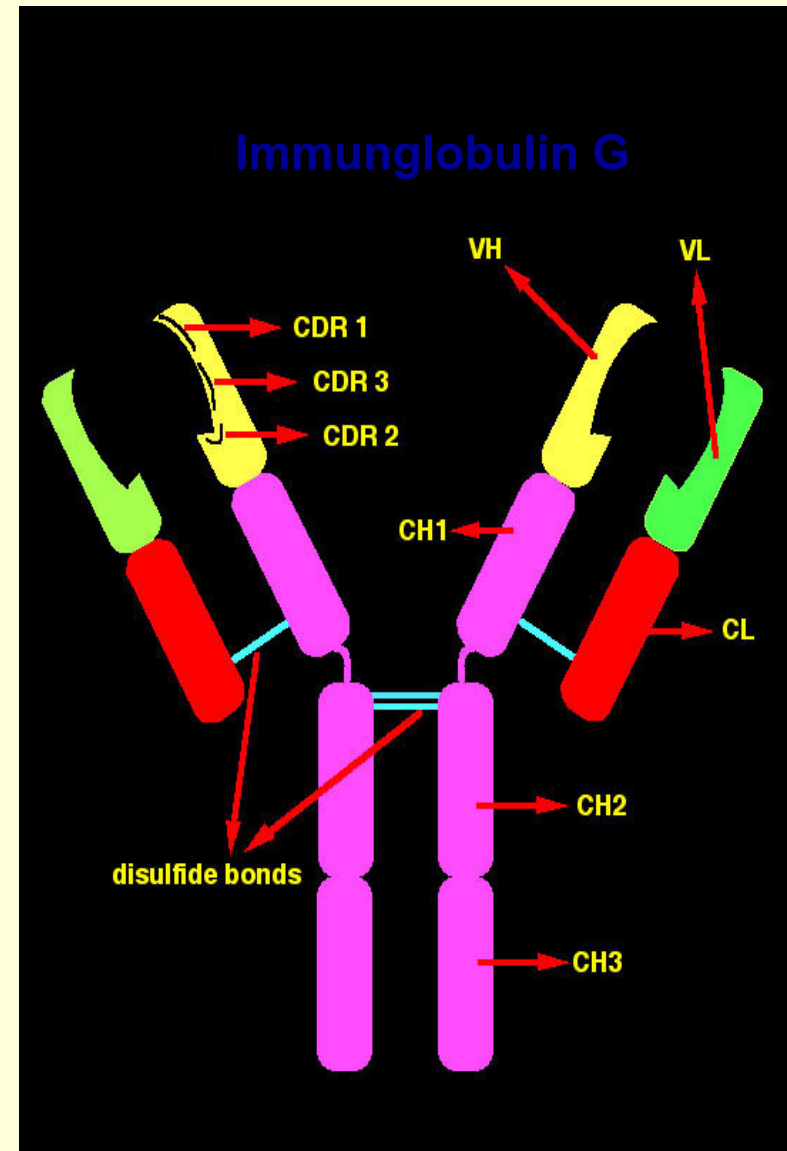
Die Position der Aminosäuren nummeriert von N-Terminus

Idiotyp

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

Synonyme

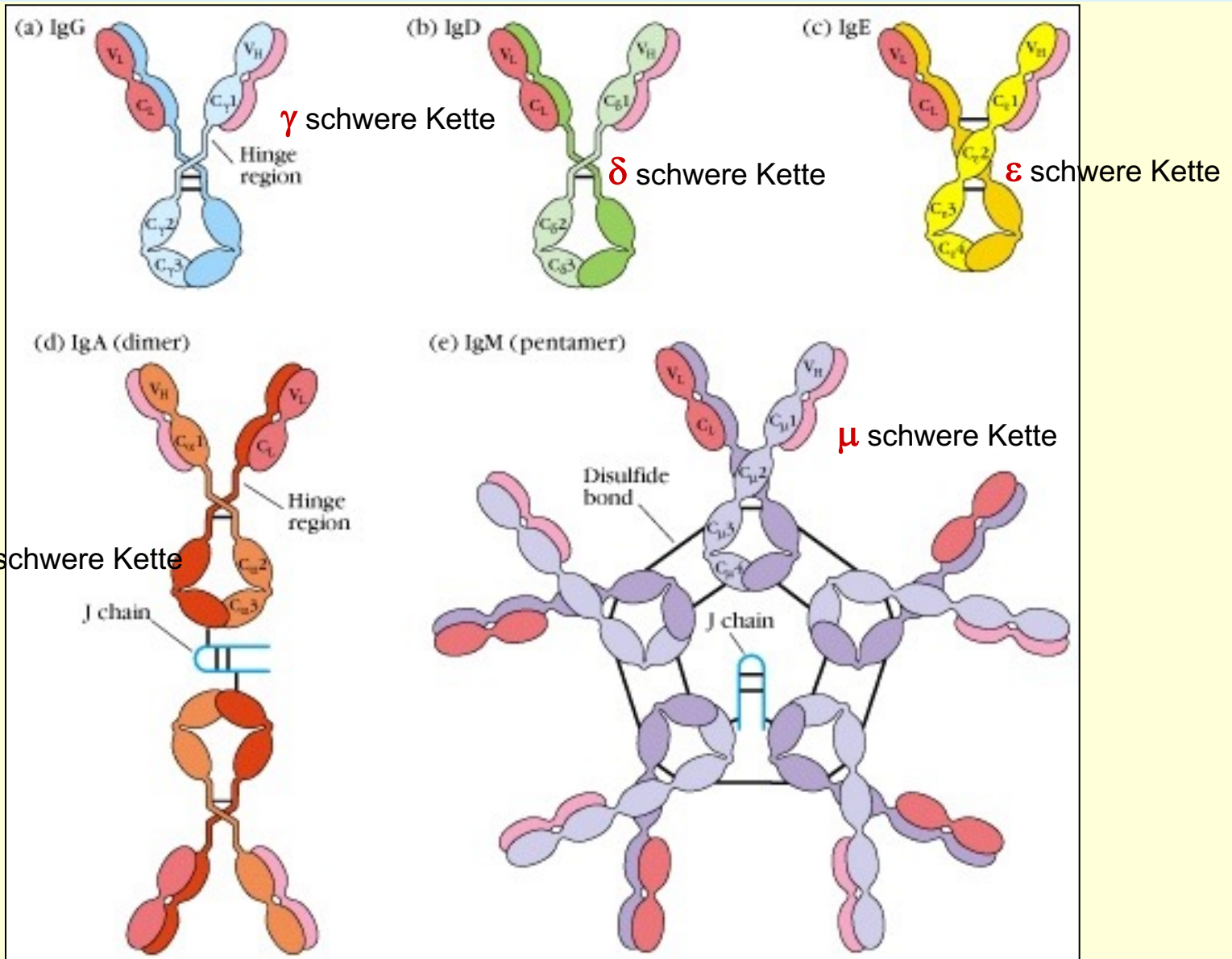
CDR,
hypervariable Region,
antigenbindende Region der Fab



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



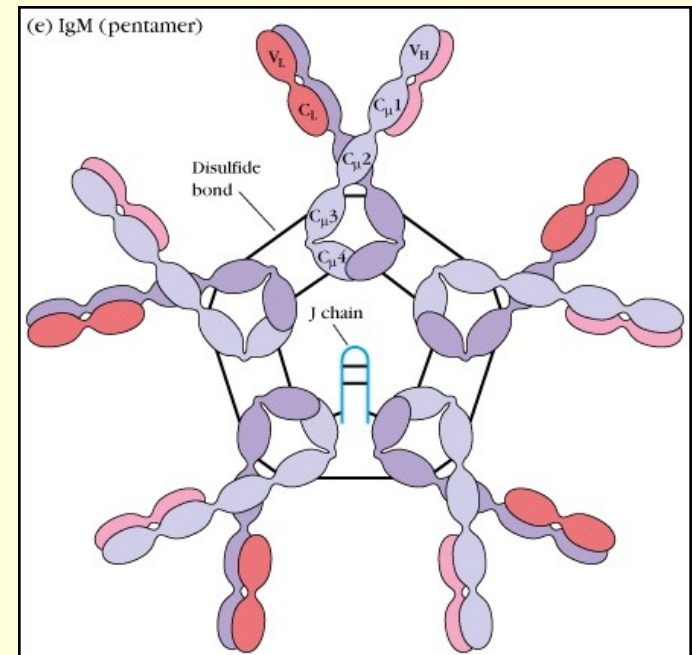
Funktionen der IgM

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:

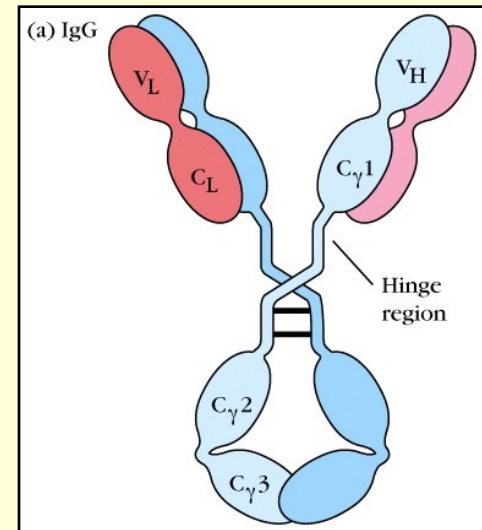
- Neutralisierung (agglutination)
- Komplementaktivierung,
- Schutz der Schleimhäute



Funktion der IgG-Klasse

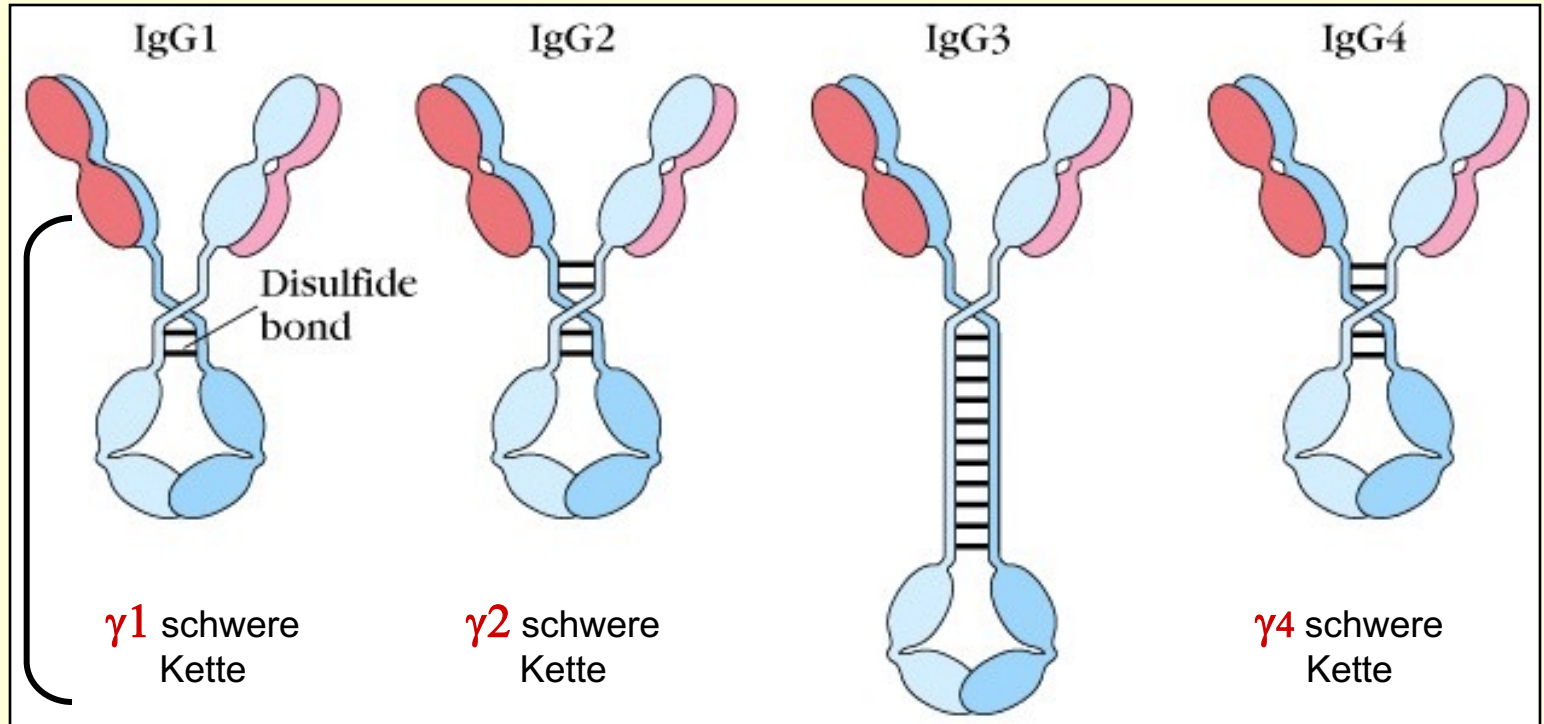
IgG (Mw 150 kD)

- 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



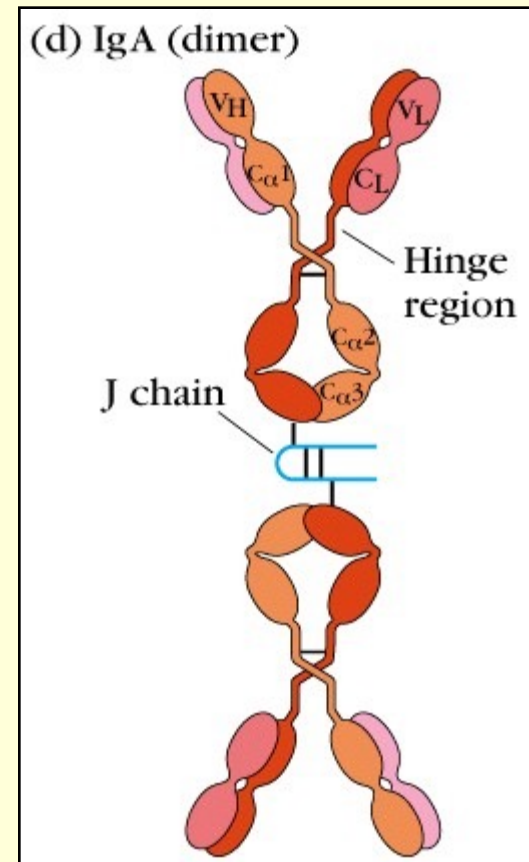
Funktion der IgA

IgA (Mw 150-600 kD,

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

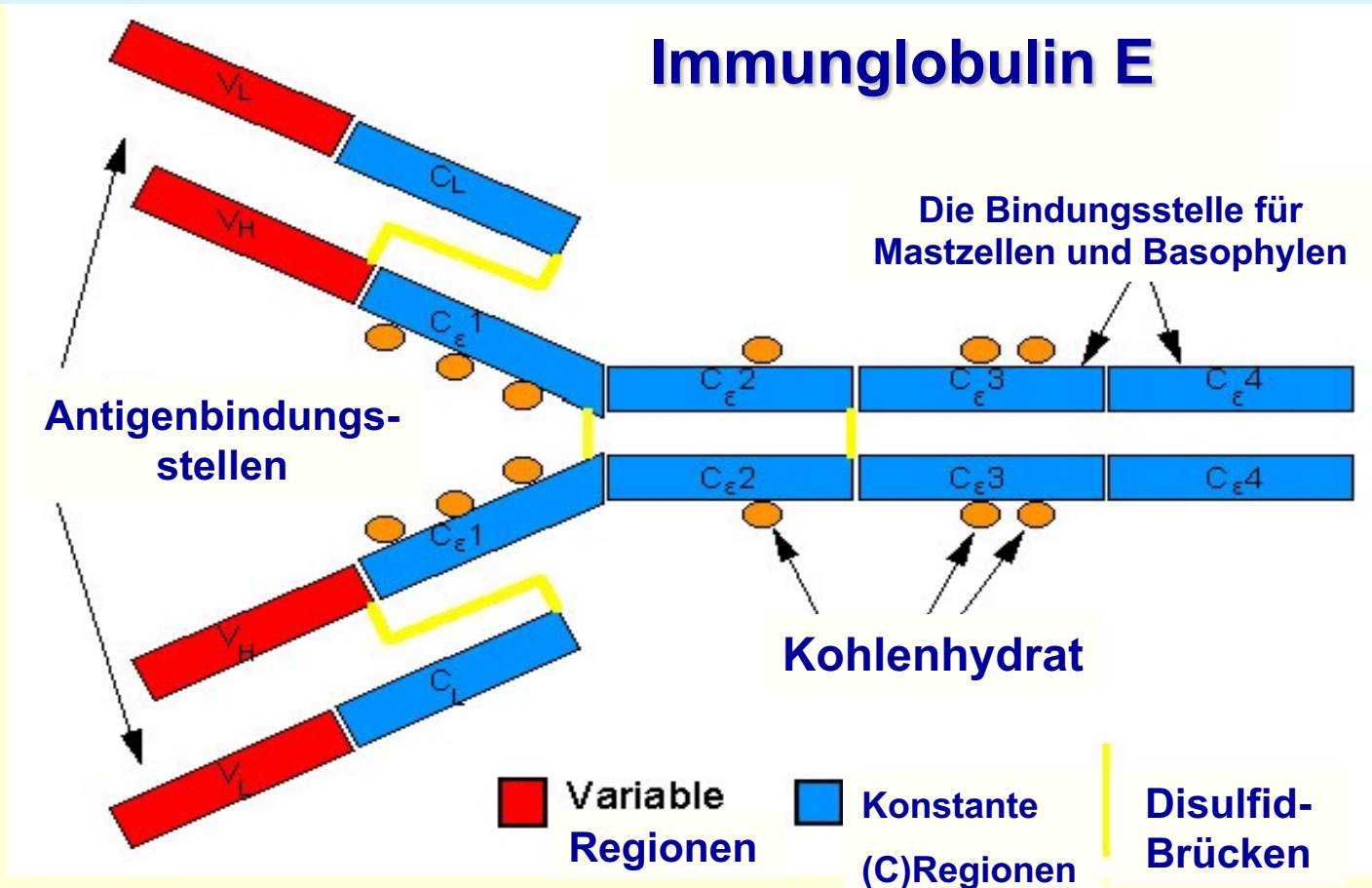
- **Schleimhaut-Oberfläche**, MALT,
Muttermilch, Blut

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

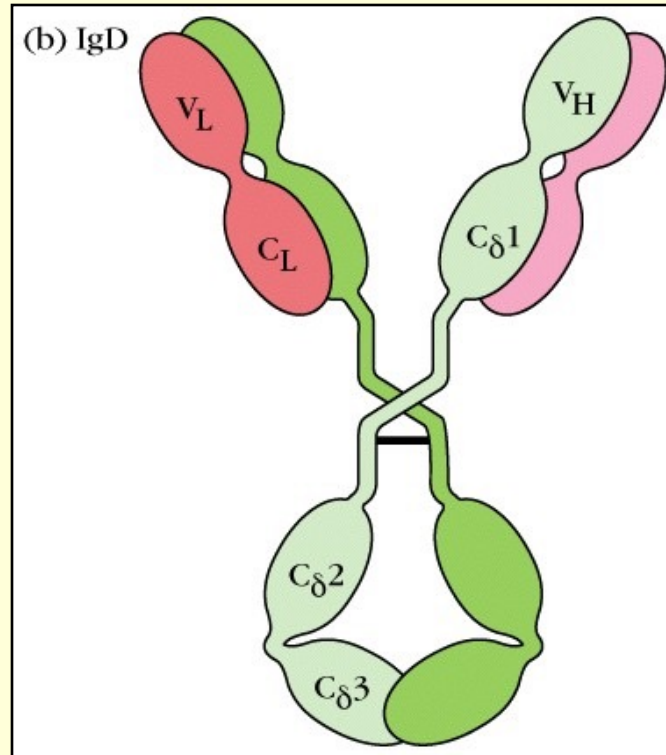


IgE (Mw 190 kD)

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



IgD (Mw 150 kD)



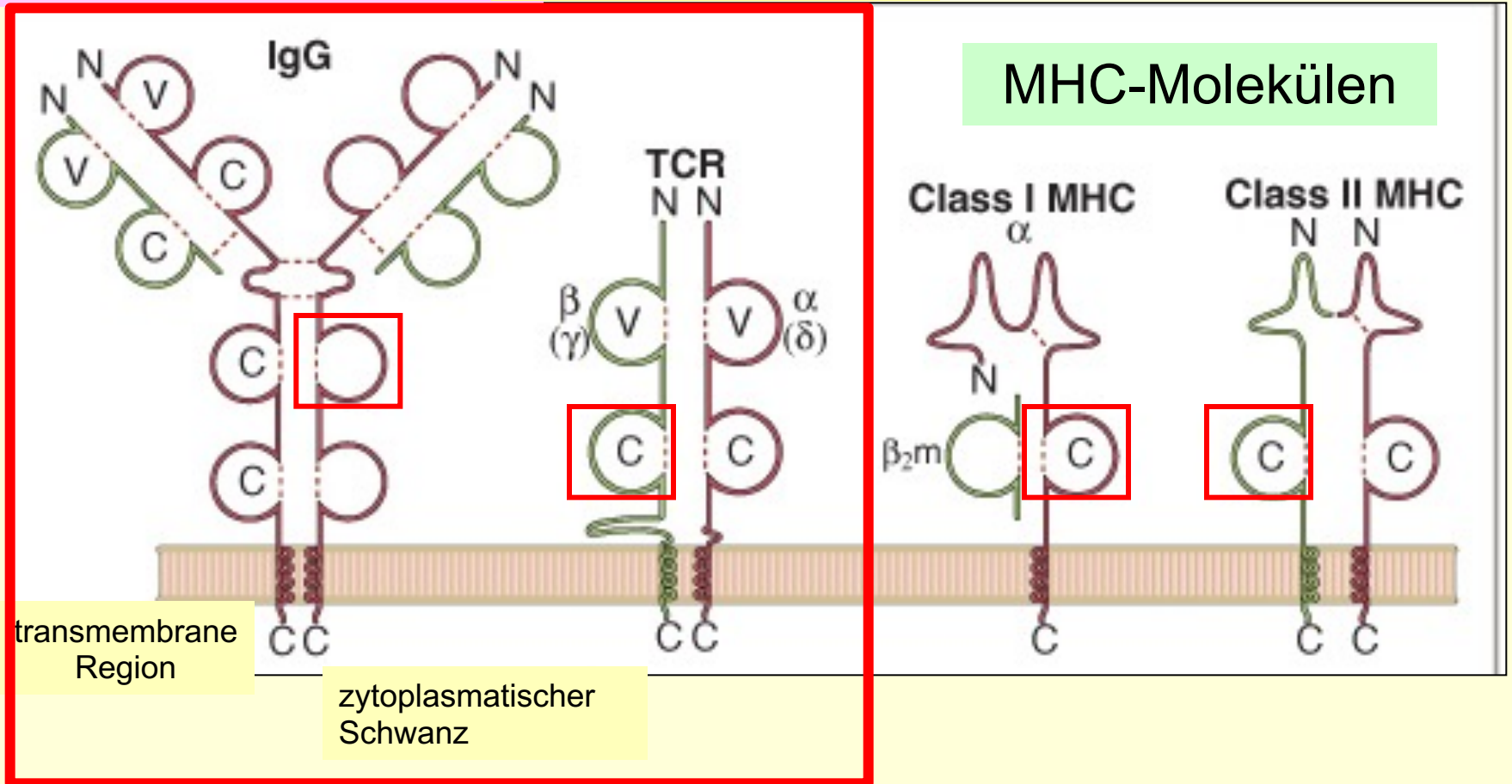
- exprimiert nur auf naiver **B-Zelloberfläche** als Antigenerkennungsrezeptor

**Moleküle der Immunologischen
Erkennung:
B-Zell und T-Zell-Rezeptoren**

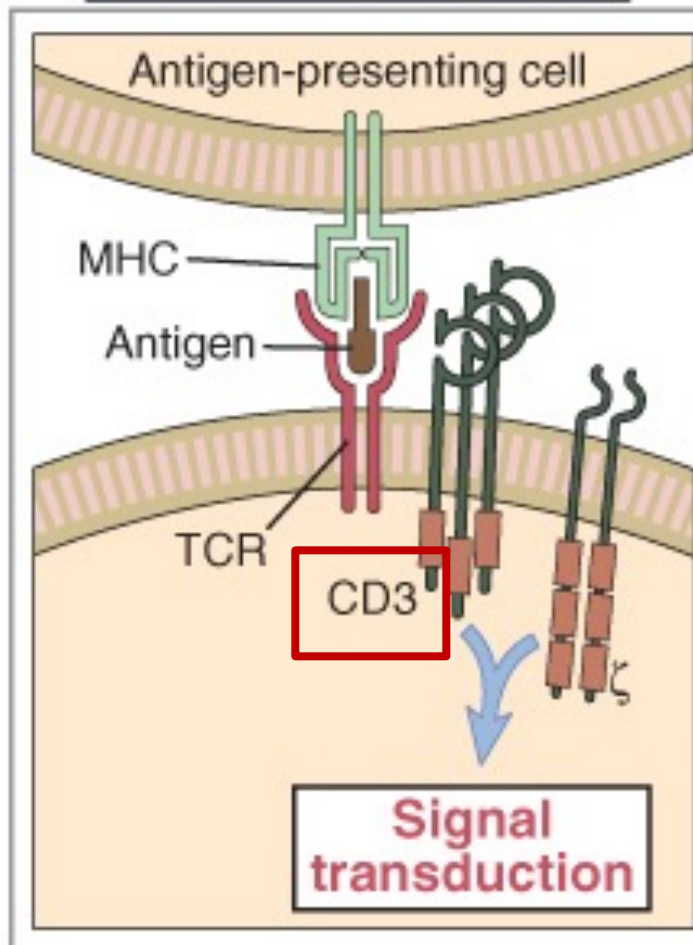
Antigenrezeptoren – Ig-Superfamilie

Antikörper - BcR

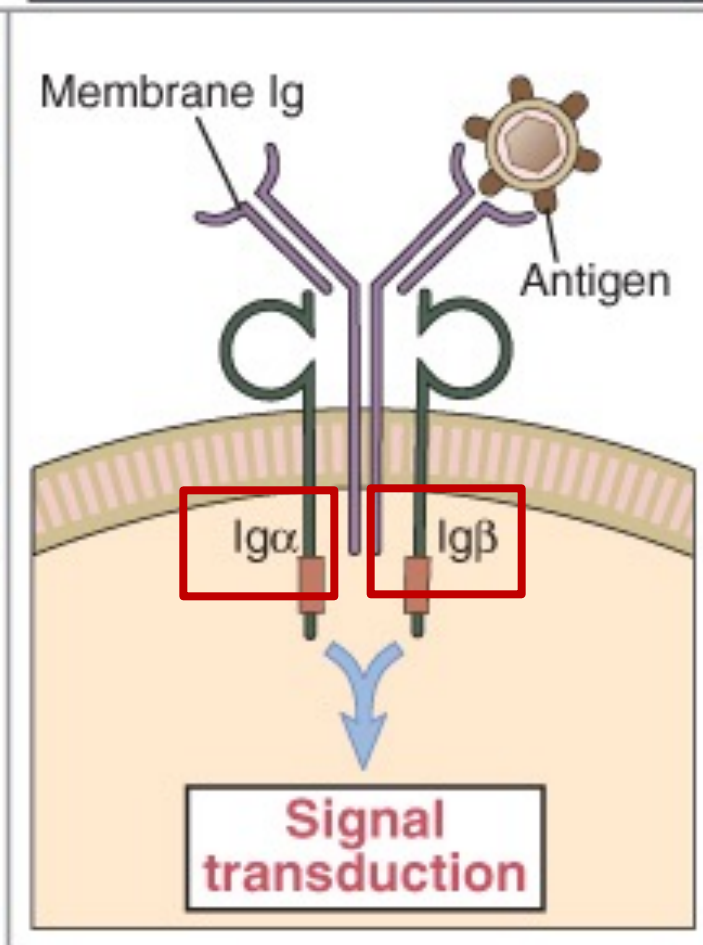
T-Zell-Rezeptor



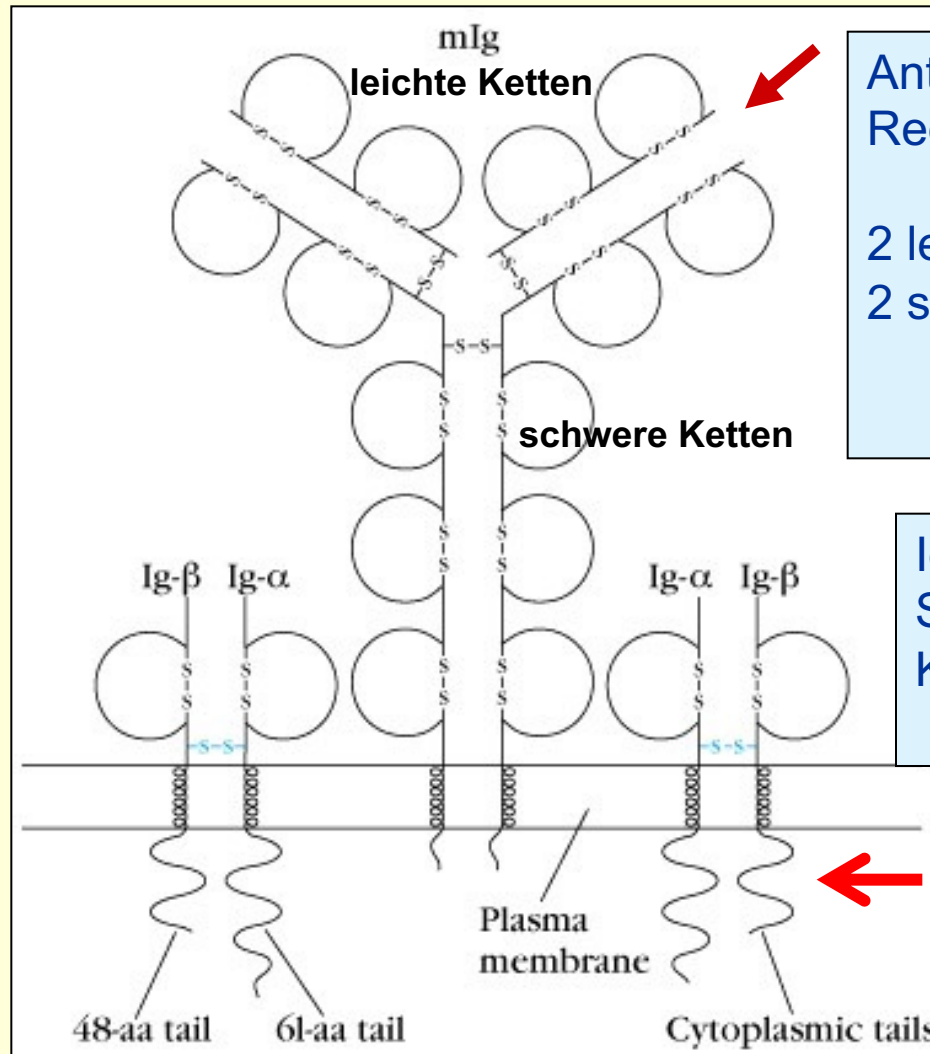
T cell receptor (TCR)



Antibody (Immunoglobulin)



Aufbau von B-Zell-Rezeptorkomplex (BcR)



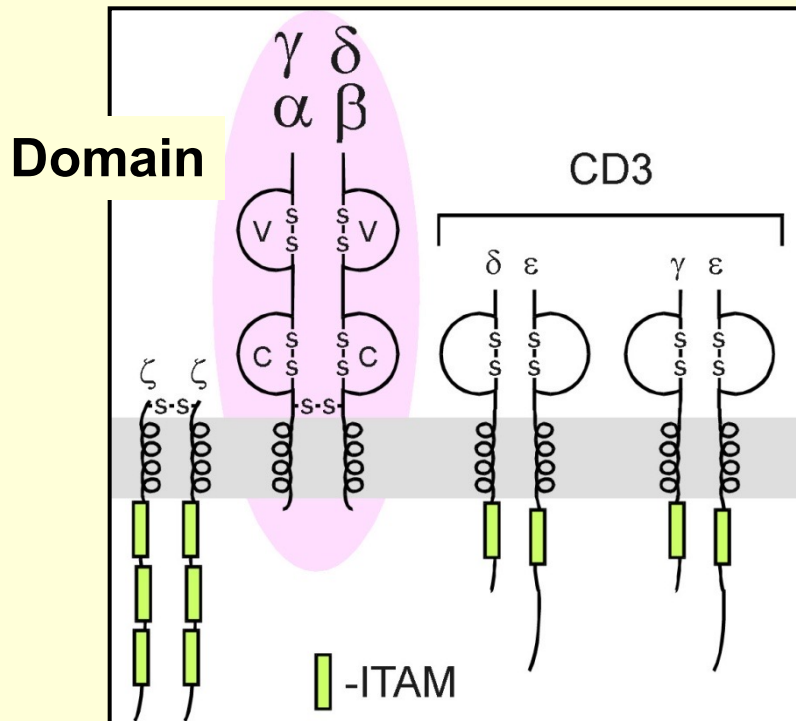
Antigenerkennungs-Region:

2 leichte Ketten
2 schwere Ketten

Ig α β sind
Signaltransduktions-
Ketten des BcRs

Signalübertragung

Aufbau von T-Zell-Rezeptorkomplex (TCR)



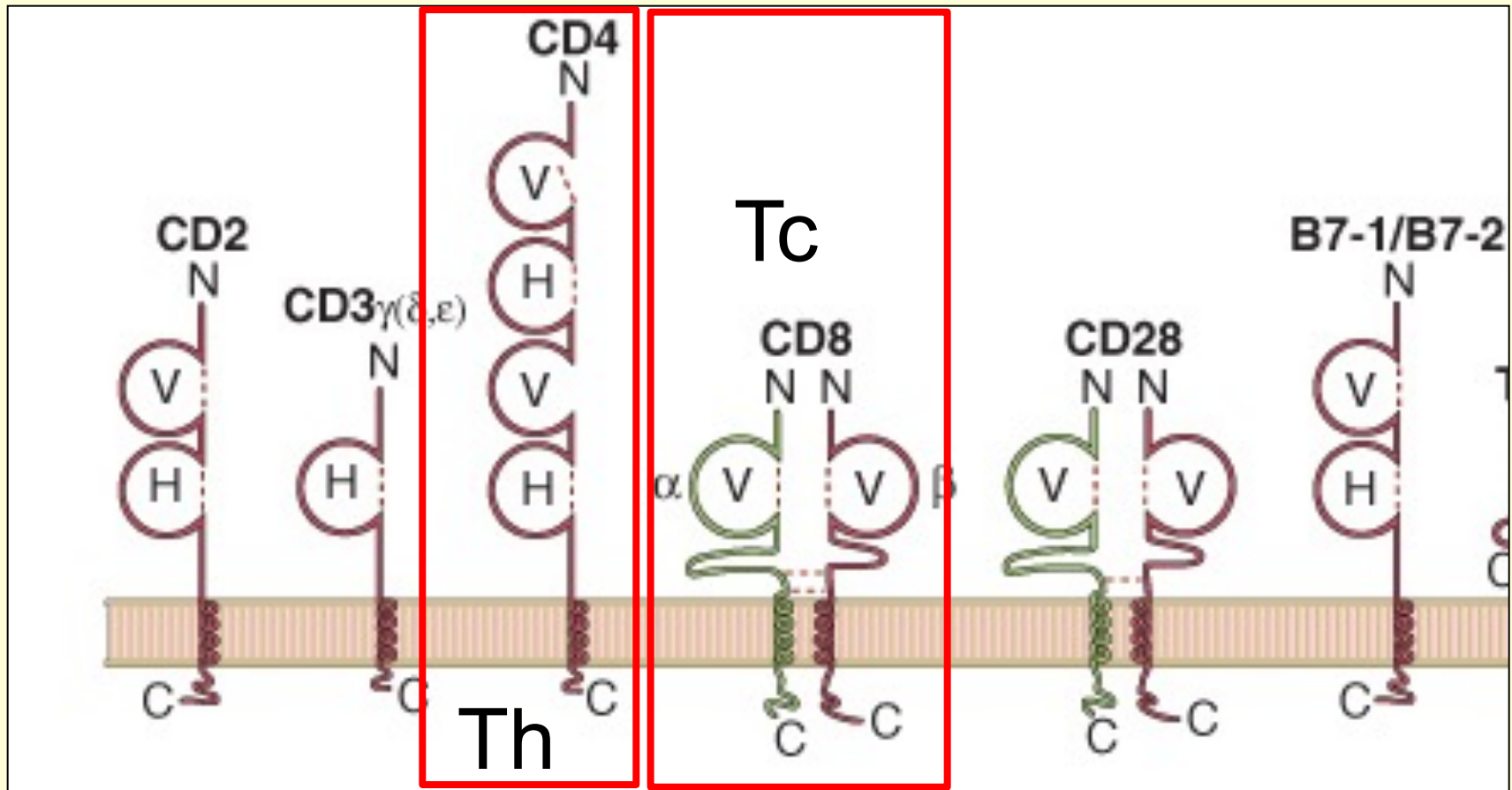
TCR ~ 30 000/Zelle

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

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

ITAMs: Immunorezeptor Tyrosine
Activation Motifs

T-Zell Korezeptoren



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 \rightarrow 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

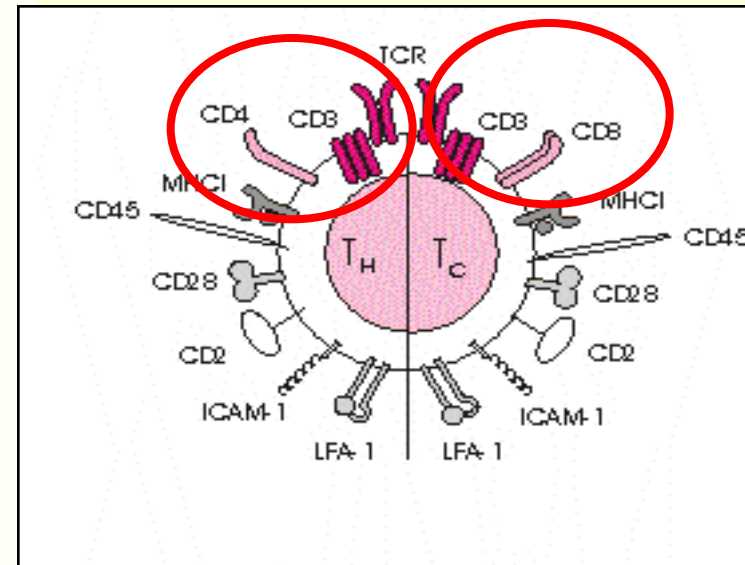
Typen der $\alpha\beta$ TcR+ T-Zellen

1. CD8+ zytotoxische T-Zellen (CTL)

- A. tötet virusinfizierte Zellen
- B. tötet Tumorzellen
- C. tötet Zellen mit intrazellulären Bakterien im Zytosol

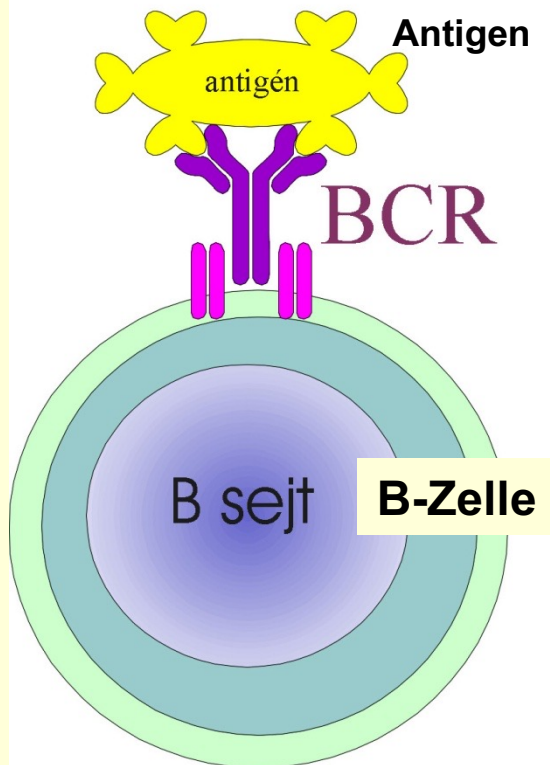
2. CD4+ T-Helferzellen (Th)-Zytokinproduktion

- A. T-Helferzelle (**Th2**): aktiviert die B-Zellen um Antikörper zu bilden
- B. entzündliche T-Zelle (**Th1**): aktiviert Makrophagen, um intrazelluläre Bakterien zu töten,
Th9, Th17
- C. regulatorische T-Zellen: **Treg**
Immunsuppression

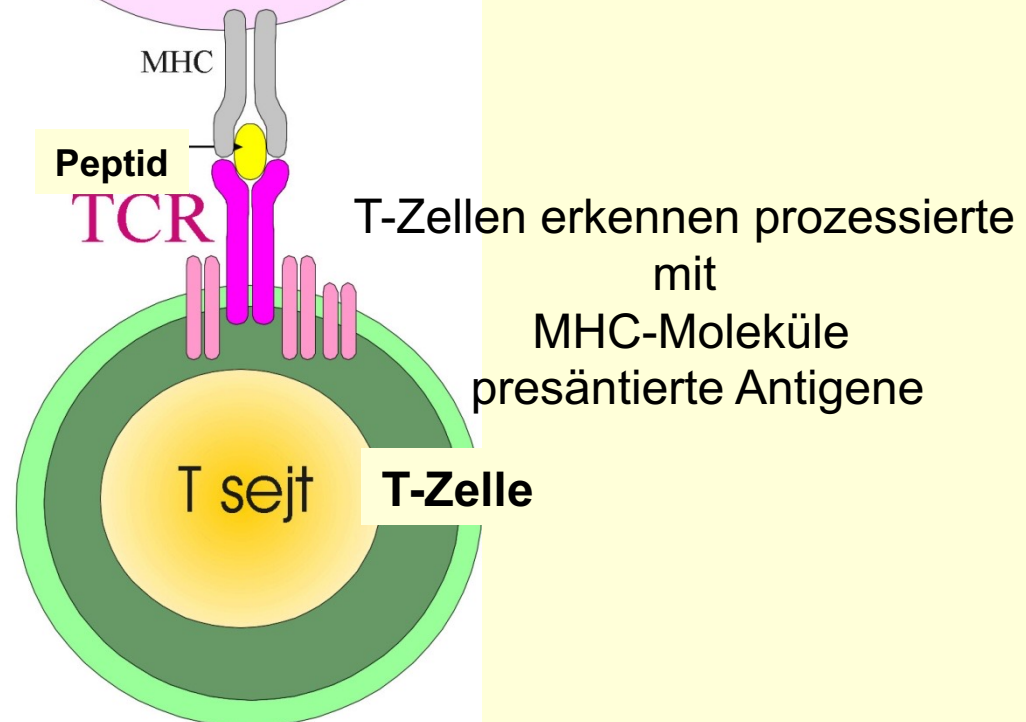


Unterschiede zwischen B- und T-Zellen in der Antigenerkennung

B-Zellen erkennen Antigene in Lösung oder an Zelloberflächen



APC
Antigen präsentierende Zelle
Makrophag, DC, B-Zelle



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

