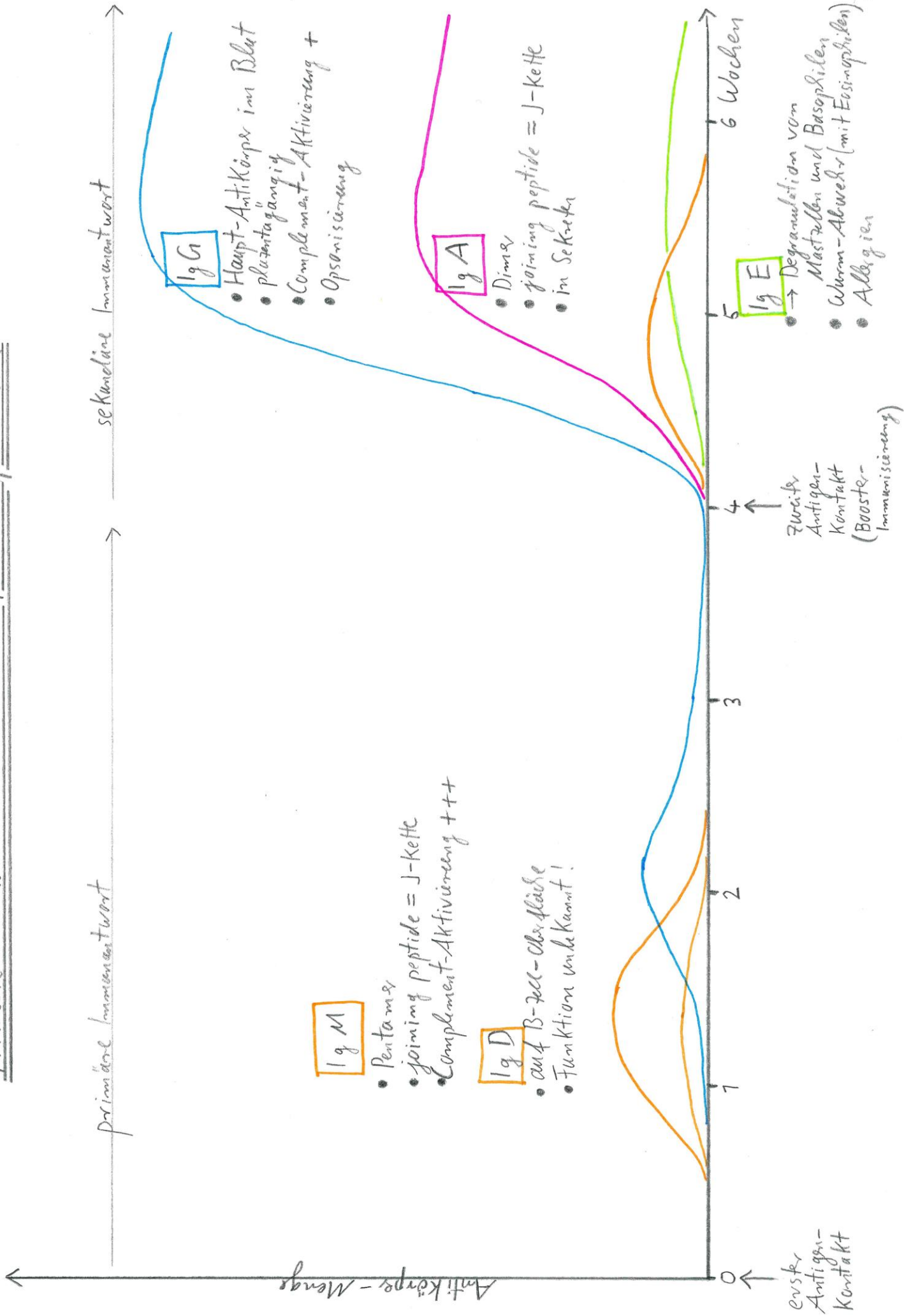


Primäre und sekundäre Immunantwort; Antikörper-Klassen



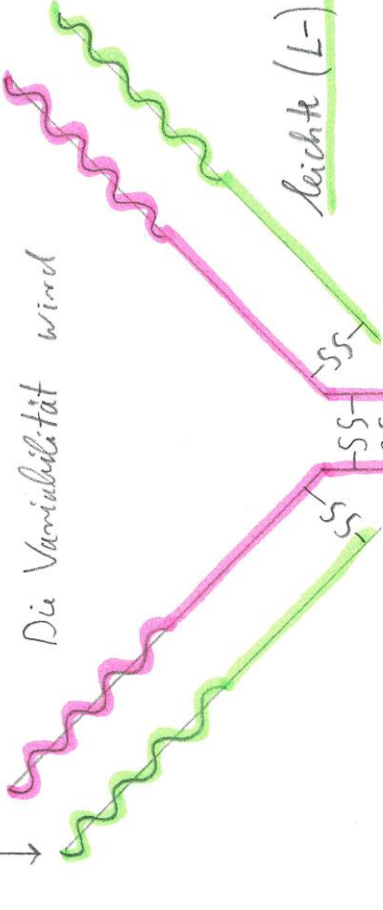
Allgemeine Struktur eines Antikörpers = Immunglobulin (Ig)

Die Variabilität entsteht vor dem ersten Kontakt mit einem Antigen durch

zufällige Rekombination von DNA-Abschnitten (somatische Rekombination)

der Leichte-Kette-Gene und der Schwere-Kette-Gene.

Die Variabilität wird



später im Rahmen der Affinitätsreifung durch das
gehäufte Auftreten von Mutationen (somatische Hypermutation)
erhöht.

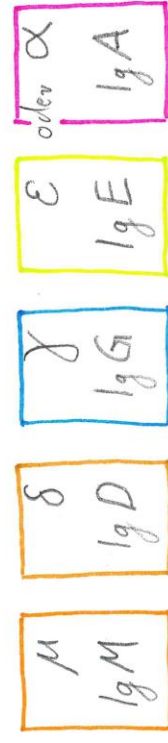
Leichte (L-) Kette vom Typ δ oder λ

codiert durch zwei Leichte-Kette-Gene,

die alternativ exprimiert werden.

Schwere (H-) Kette vom Typ

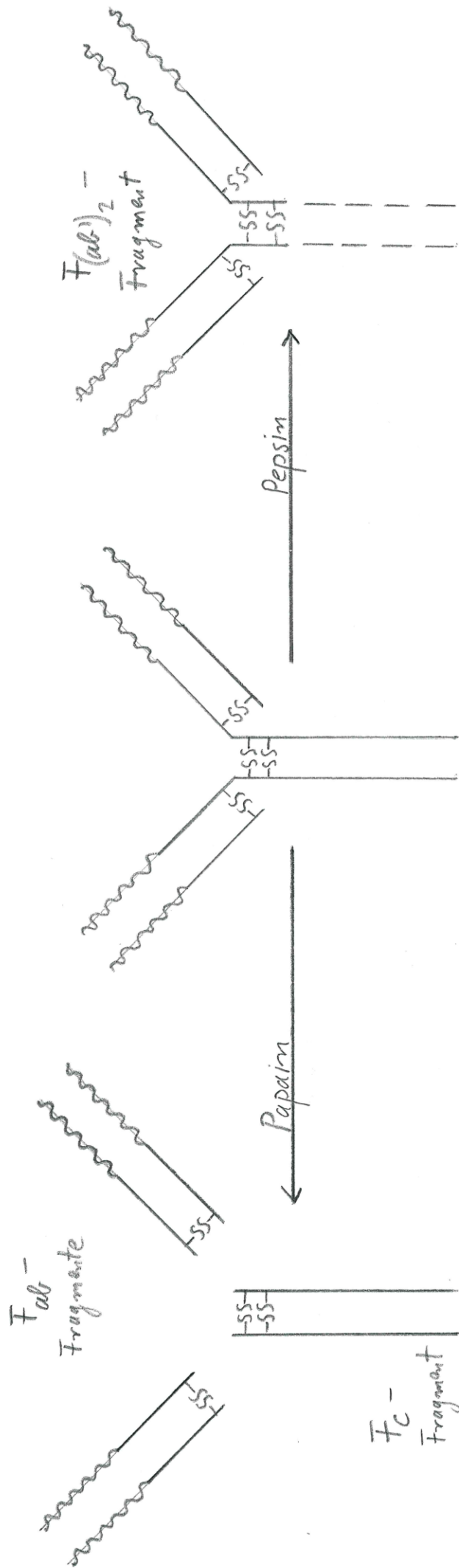
$\Rightarrow$ dadurch definiert werden die Ig-Klassen



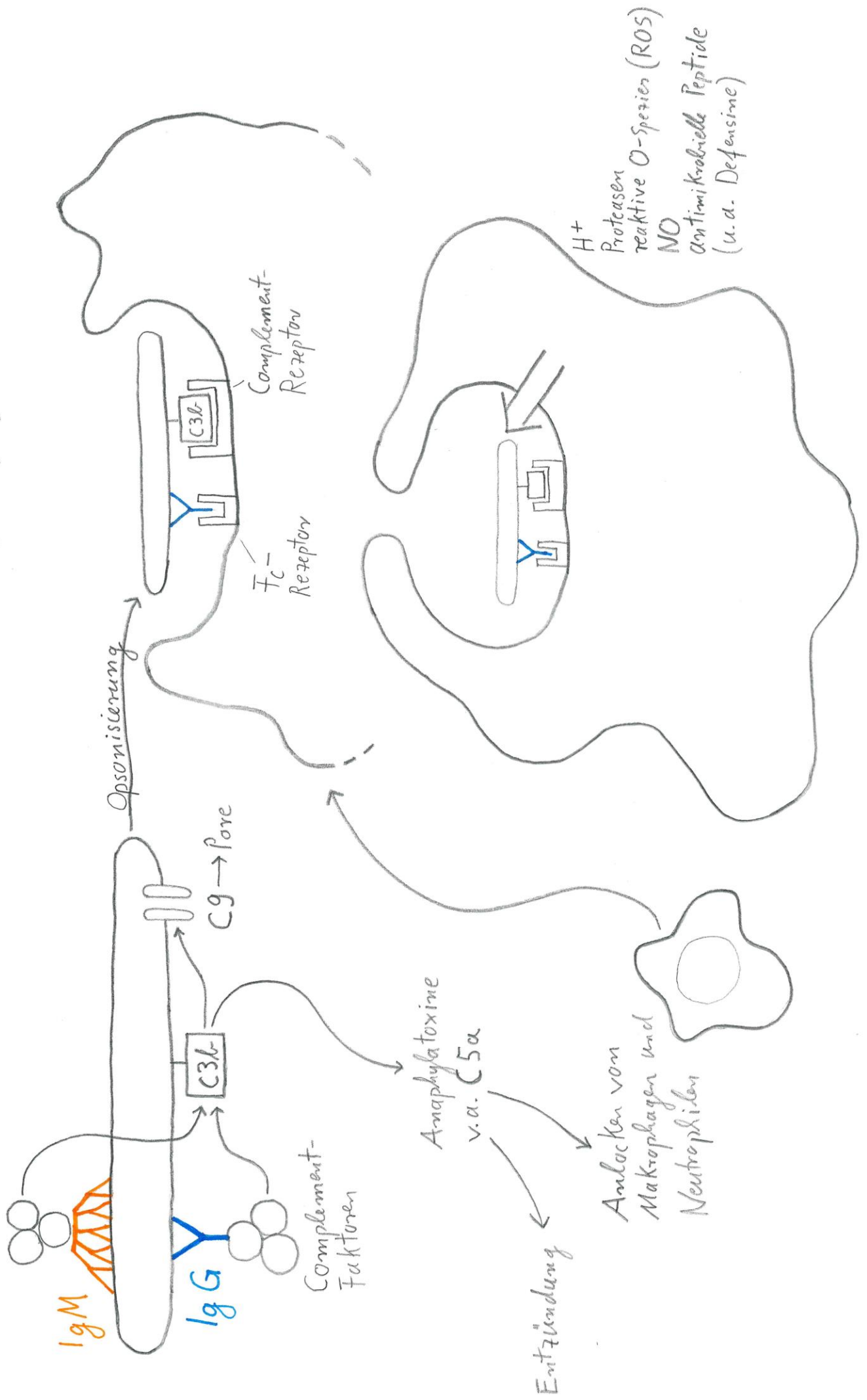
Es existiert nur ein Schwere-Kette-Gen. Die verschiedenen Typen ergeben sich beim

Klassenwechsel durch gezielte Deletion von DNA-Abschnitten.

Spaltung eines Antikörpers mit der Protease Papain und Pepsin (nur von experimenteller Bedeutung!)



Complement-Aktivierung, Opsonisierung, Phagozytose



Schwere - Kette - Gen

~ 50 V-Segmente ~ 25 D-Segmente 6 J-Segmente



Somatische Rekombination



Klassenwechsel z.B. zu Ig G

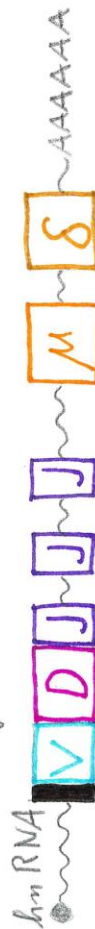


Degradation

Somatische Hypermutation



Transkription



alternatives
Spleißen



Translation



Ig M - schwere Kette



Ig D - schwere Kette



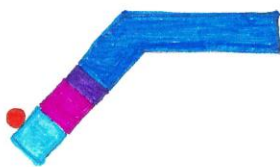
Translation



Ig D - schwere Kette

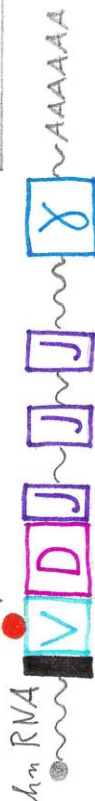


Translation



Ig G - schwere Kette

evtl. weitere
Klassenwechsel zu
Ig E und / od. Ig A



Spleißen



Montageanleitung:

Das Immunsystem

Die folgenden 6 Seiten
ergeben nach unterstehendem Schema
ein Poster.

①	④
②	⑤
③	⑥

Thymus

ination



MHCI

MHC II



A diagram of a T helper cell (T_H) cell. It is represented as a circle with 'T_H' inside. A yellow 'CD4' label is positioned next to a yellow 'Y' shaped co-receptor on the cell's surface.

Dendritische Zelle im Peripherie (LANGERHANS-Zelle) phagozytiert Pathogen.

Wanderung in T-Zell-Zone eines
Lymphknotens oder der Milz und
Differenzierung zur
interdigitierenden
dendritischen
Zelle
(IDZ)

Proteasome

zytoplasmatisches Antigen

Lysosomes

phagozytisiertes
Antigen

A diagram showing a large circle labeled 'Tc' (Cytotoxic T cell) interacting with an MHC I molecule. The MHC I molecule is represented by a blue structure with a red dot in the center, labeled 'CD8' and 'MHC I'.

A diagram showing a node labeled T_c inside a circle. A blue arrow points down to the node from above.

T_C-
Gedächtnis-
Zelle


$$\text{H}(\text{T}_\text{H}\text{O})$$

A hand-drawn diagram of a water molecule, represented as a circle containing the chemical formula H_2O . A yellow letter 'F' is written above the circle, with a line connecting it to the top of the circle.

T_H

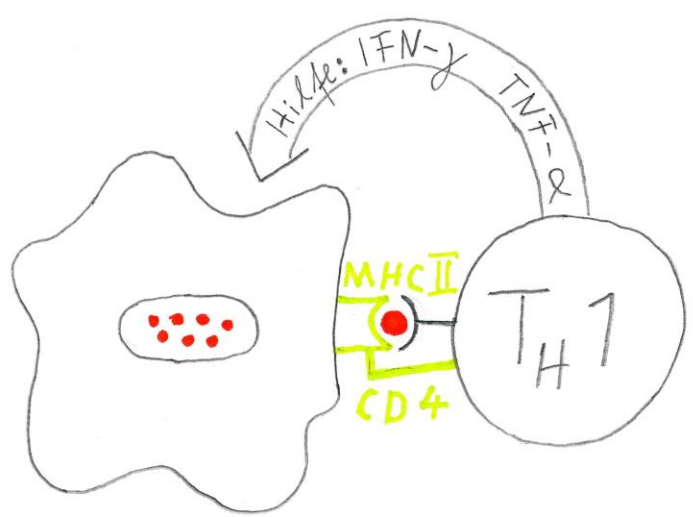
Abhängig von den vorherrschenden Zytokinen entstehen T_H1 oder T_H2 -Zellen



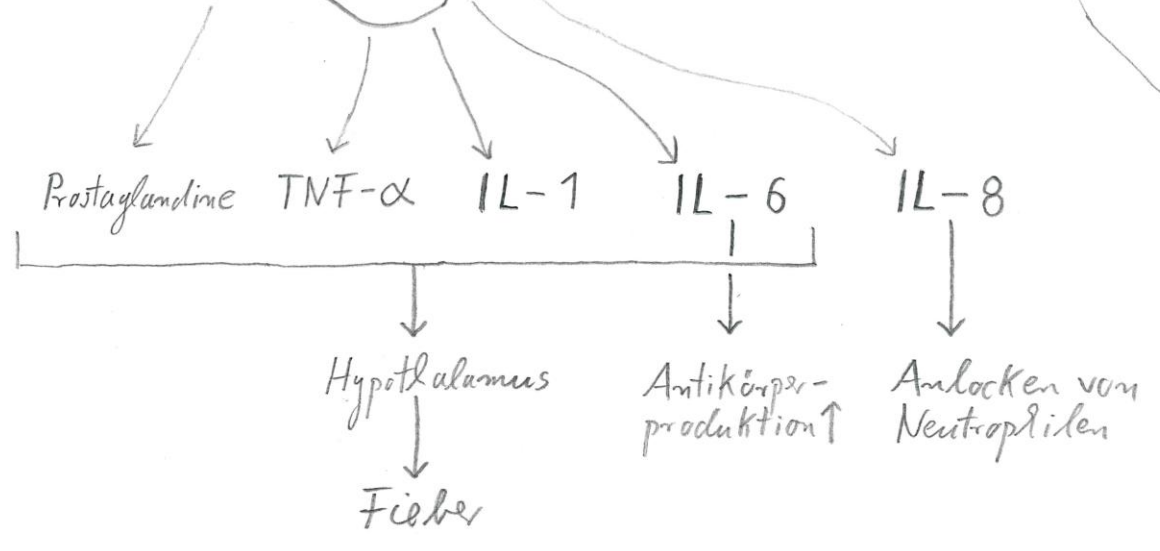
A diagram of a T_H1 cell, represented as a circle with the text "T_H1" inside. A yellow TCR receptor is shown on its surface, consisting of a yellow vertical bar and a Y-shaped structure.



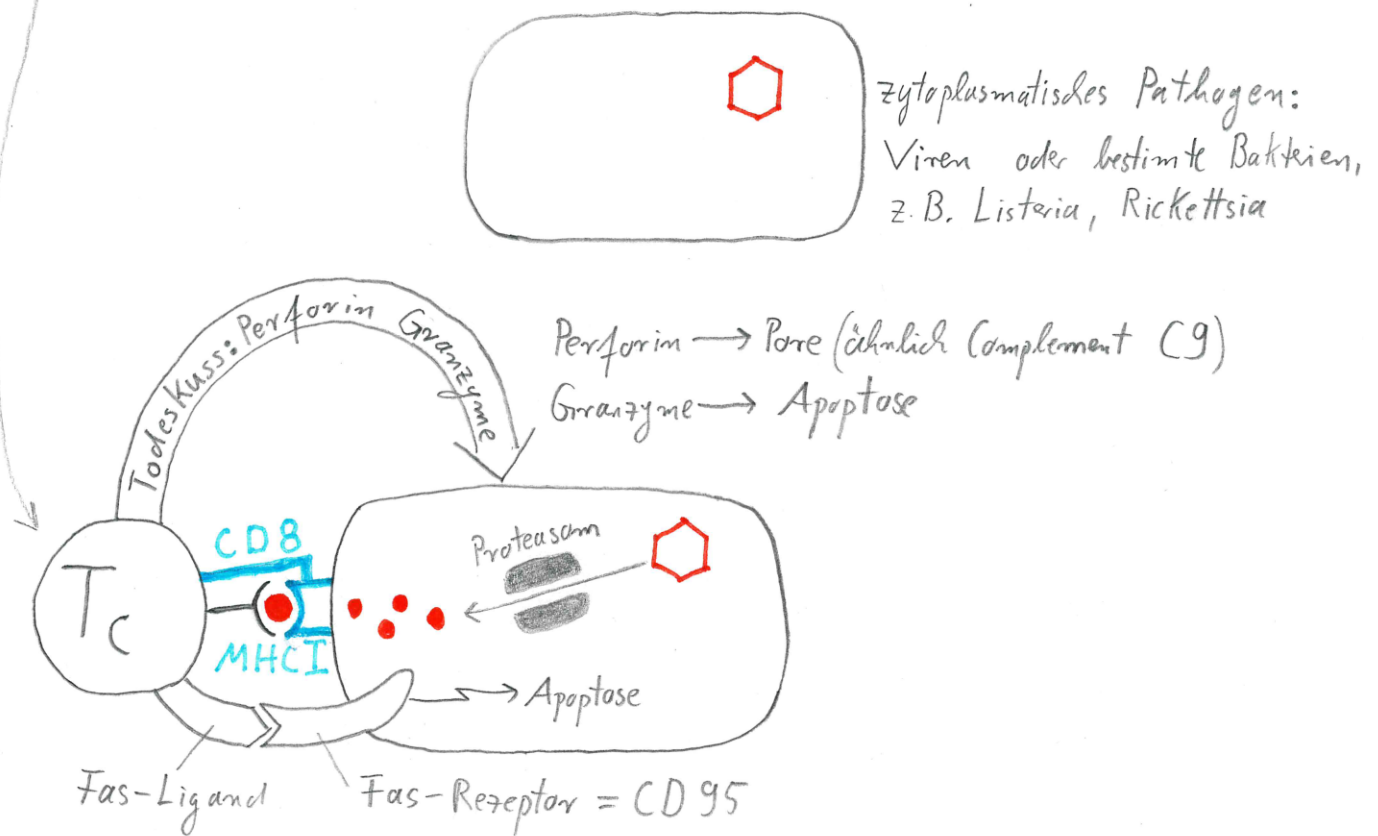
Makrophage phagozytiert Pathogen
(evtl. nach Opsonisierung)



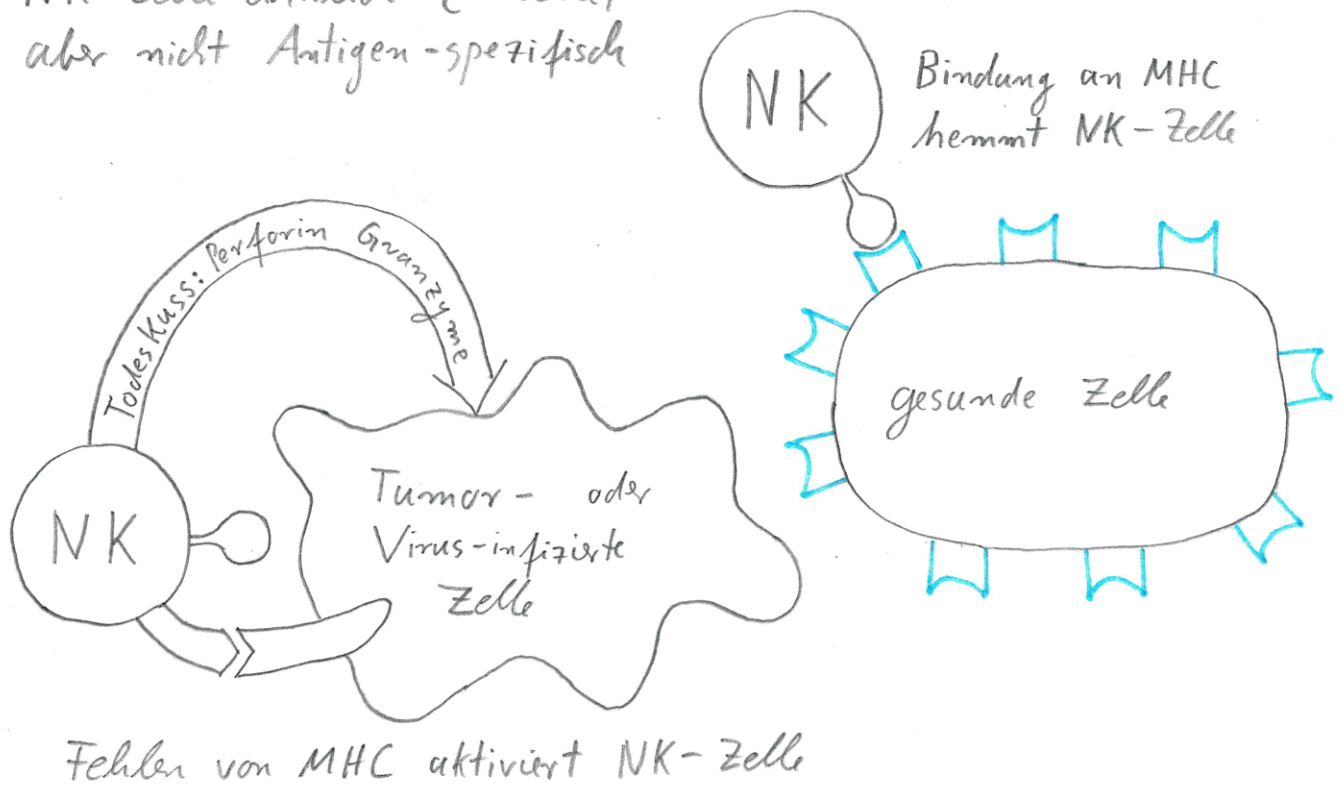
H⁺
Proteasen
ROS
NO
antimikrobielle Peptide
(u.a. Defensine)

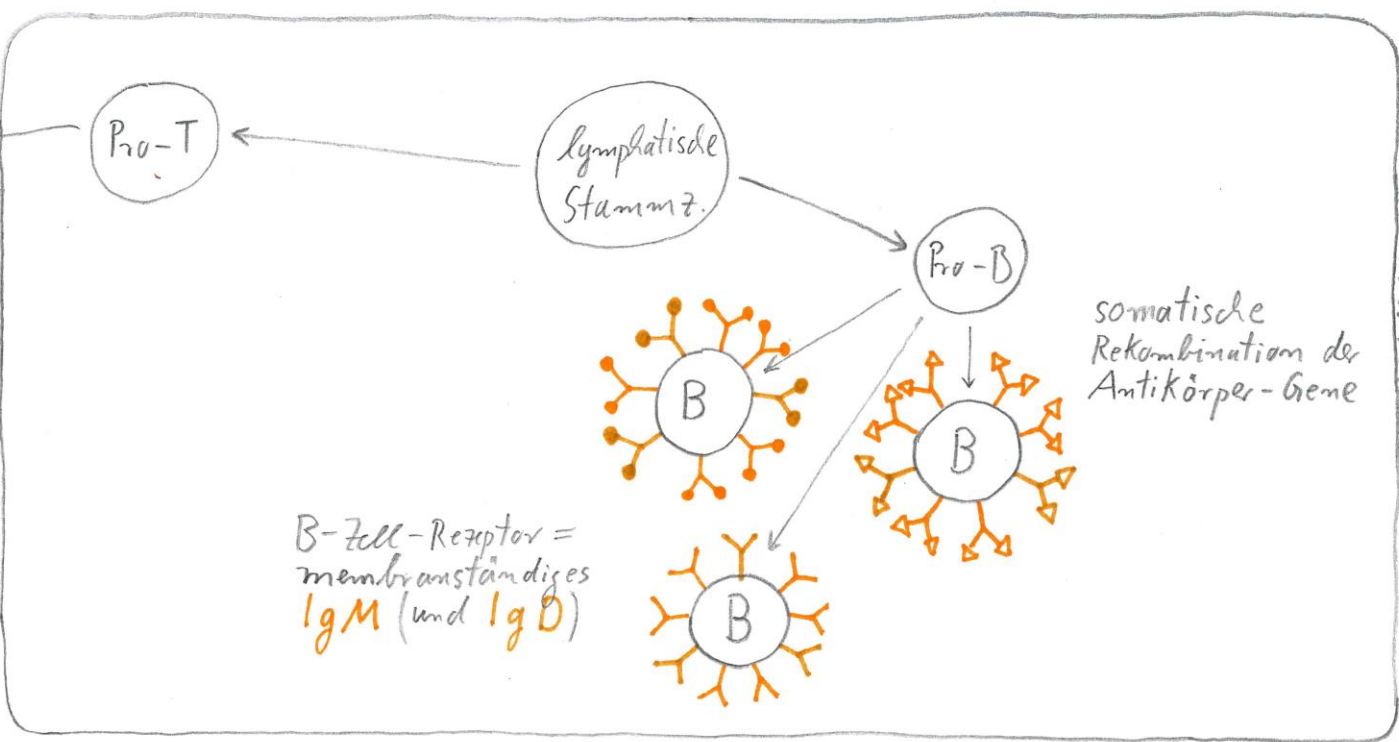


3

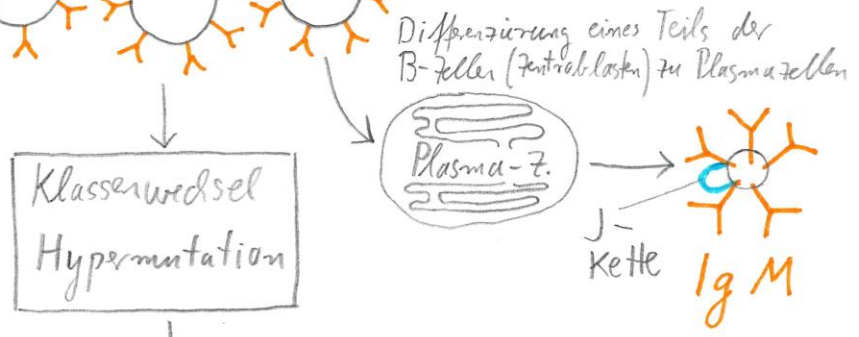
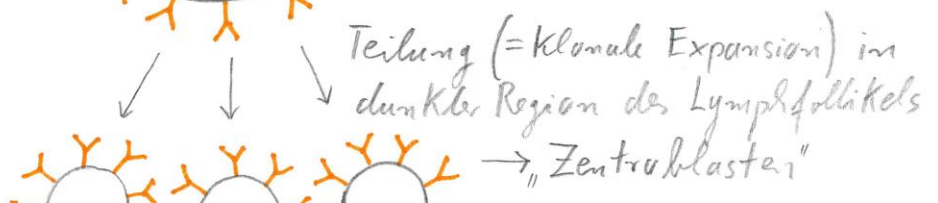
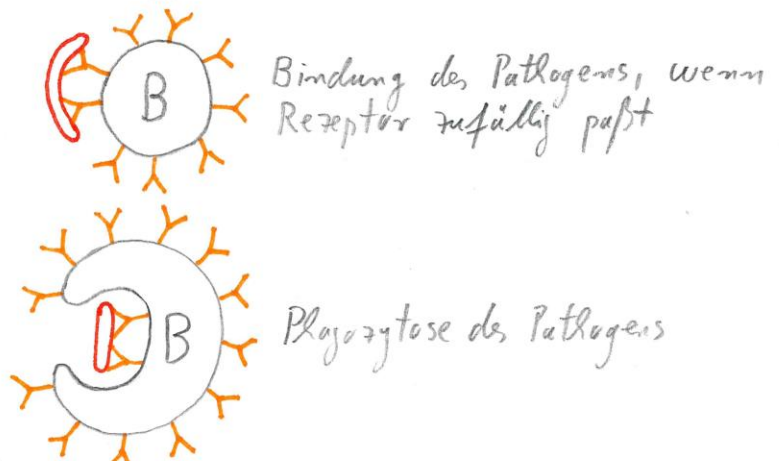


NK-Zelle ähnlich Tc-Zelle,
aber nicht Antigen-spezifisch

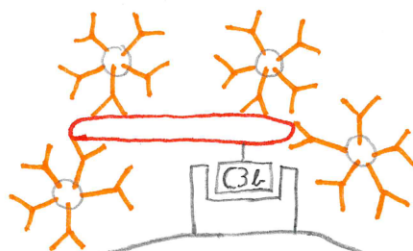
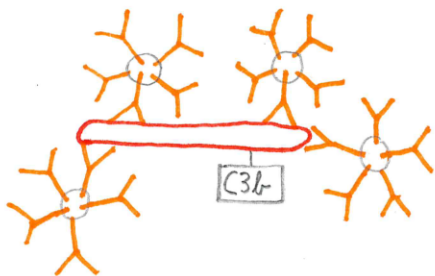
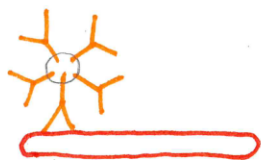




Wanderung in sek. lymphatisches Gewebe



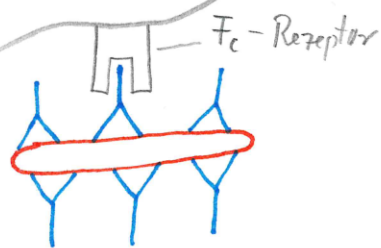
5



Präsentation des vollständigen Antigens über Complement-Rezeptor

Fallikuläre dendritische Zelle (FDZ) in heller Region

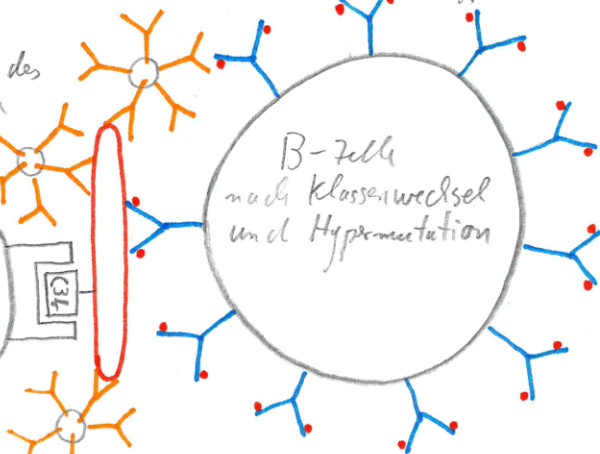
(nicht mit ID7 oder LANGERHANS-Zelle verwandt)
Complement-Rezeptor



alternativer Mechanismus:
Präsentation des vollständigen Antigens über Fc-Rezeptor

Wanderung in helle Region des Lymphkollkels
→ "Zentrozyten"

membranständiges IgG
Hypermutation

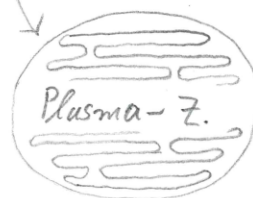
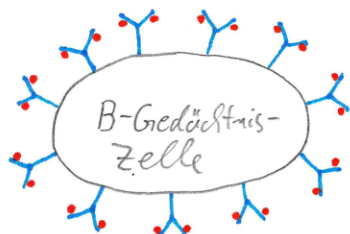
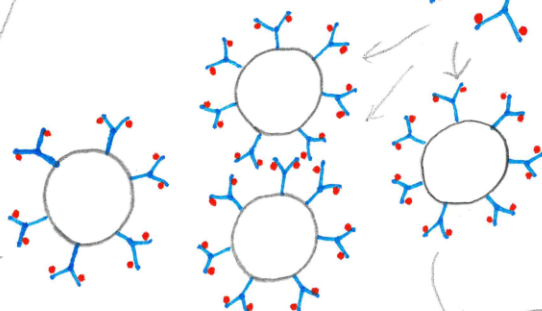
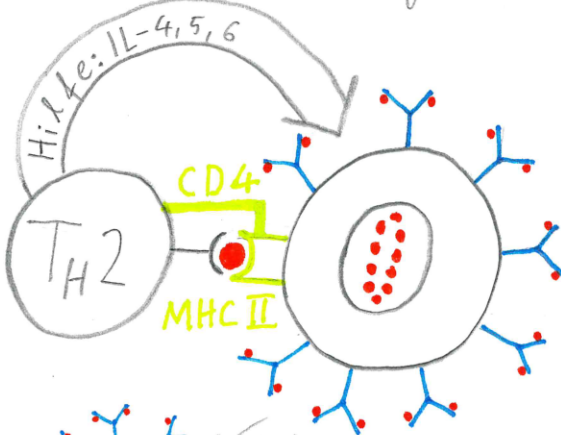


Bessere IgG verdrängen schlechtere IgM

→ B-Zelle entwirft das Antigen der FDZ

→ Phagozytose des AG durch B-Zelle

→ Präsentation der AG-Fragmente auf MHC II

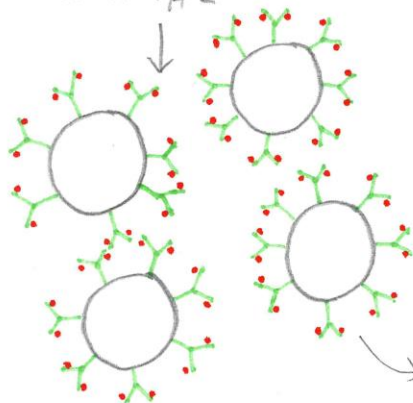


IgG

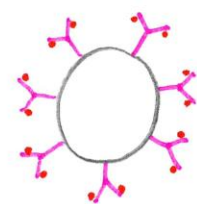
6

Klassenwechsel
zu **IgE**

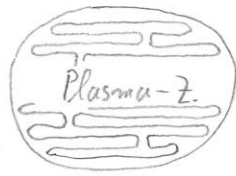
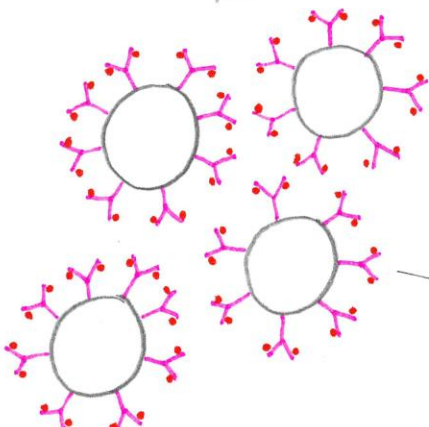
Selektion und
Aktivierung
über $CD7$
und T_H2



Klassenwechsel
zu **IgA**



Selektion und
Aktivierung
über $CD7$
und T_H2



Eosinophilen - Degranulation

toxische basische Proteine:
major basic protein (MBP)
eosinophil cationic protein (ECP)
eosinophil-derived neurotoxin (EDN)

Entzündung

Anlocken von Eosinophilen

Zytokine
Prostaglandine
Heparin
Histamin

Degranulation

Mast-Z.
oder
Basophil

F_c -Rezeptor
für IgE

Antigen-
bindung

Epithelzelle

Drüsen-
Lumen

Transzytose

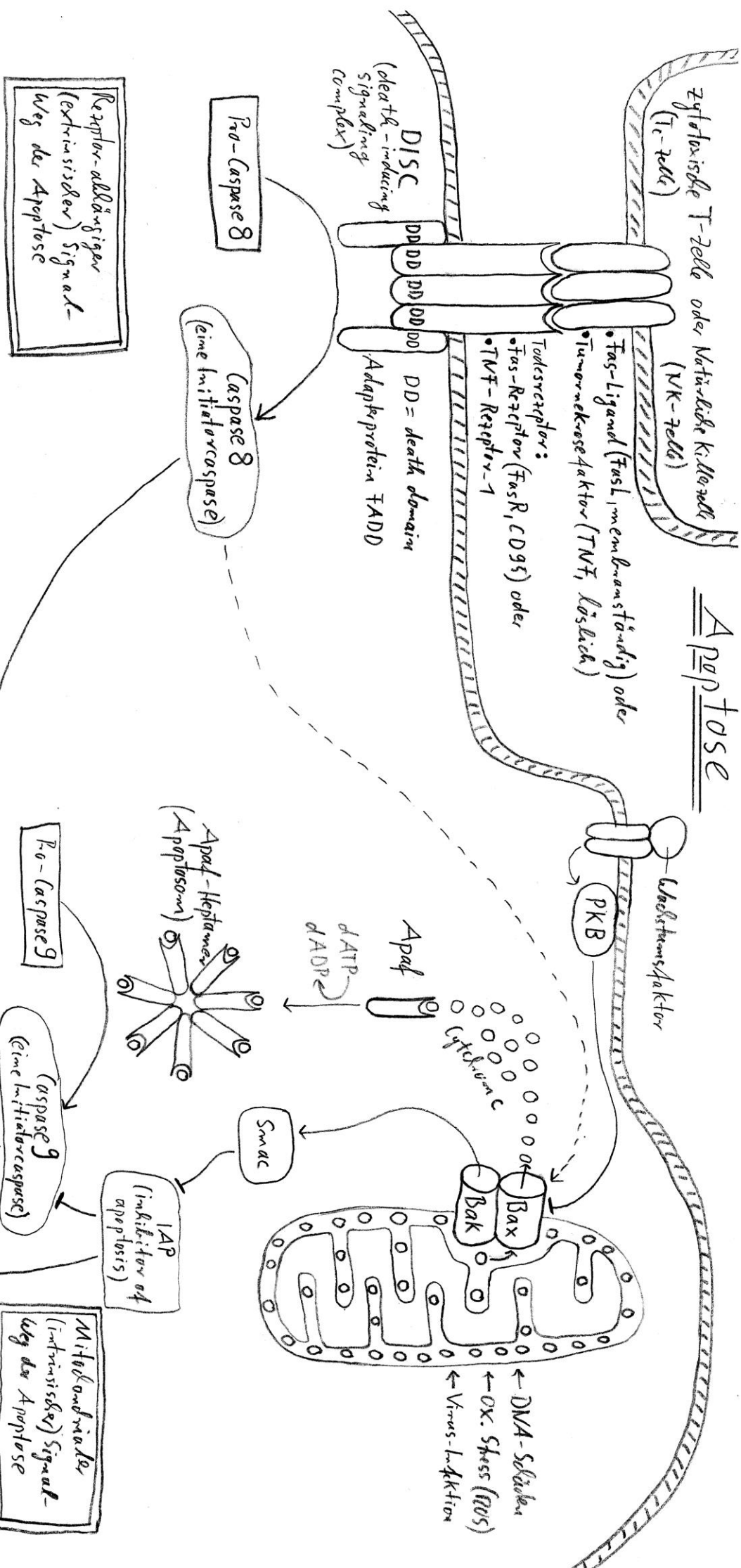
sekretorische
Komponente

IgA-Rezeptor

J-
Kette

IgA

Apoptose



Caspase =
 Protease mit Cystein (C) im aktiven Zentrum,
 die nach Aspartat (Asp) schneidet

Nach Döffler, Aufl. 9 S. 633-637

- 1 Schrempfen der Zelle
- 2 Kondensation des Chromatins
- 3 Fragmentierung des Zellkerns
- 4 Fragmentierung der DNA (200-bp-Fragmente)
- 5 Teilung der Zelle in Vesikel (Apoptosekörper)
- 6 Phagozytose der Apoptosekörper
- 7 keine Entzündung

Übersicht: Zellen des Immunsystems

Phagozyten

Makrophagen (im Gewebe), Monozyten (im Blut), teilungsfähig: Toren, Antigenpräsentation
Mikrophagen = Neutrophile Granulozyten, teilungsunfähig: Toren, Eik, "Kamikaze"
Dendritische Zellen = Lange, Raux-Zellen, v.a. im Haut: Antigenpräsentation

- Saure Phospholipasen
- Lytische Enzyme (Sphingomyelinase, Kollagenasen, Elastasen)
- NO ($\text{iNOS} = \text{NOS II}$)
- reaktive O-Spezies ("respiratory burst")
- antimikrobielle Peptide (u.a. Defensine)

Mastzellen (v.a. im Gewebe)

Basophile Gr.

Ig E-Rezeptoren

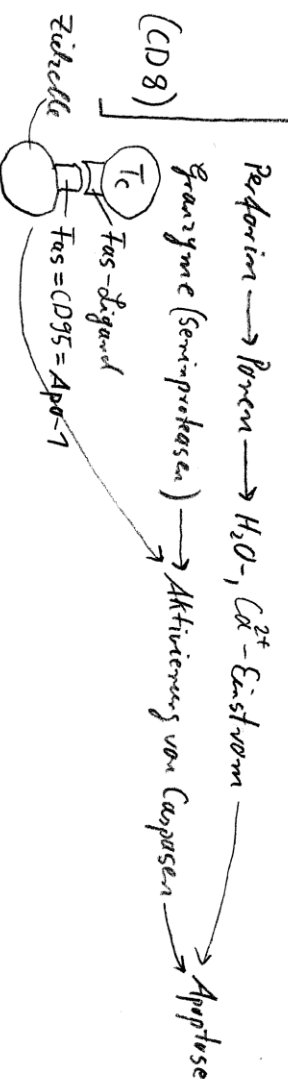
Histamin, Serotonin, Prostaglandin, Leukotriene $\rightarrow$ Erweiterung Vasodilatation, Pseudoepitheliose

Eosinophile Gr. $\rightarrow$ major basic protein, eosinophilic cationic protein, Peroxidasen, Hyaluronidase $\rightarrow$ Wundheilung

Sekretorische Zellen (degranulierende Zellen)

NK-Zellen

T-Killer-Zellen = zytotoxische T-Zellen (CD8)



Antigen-spezifische Zellen

T-Zellen

T-Helfer-Zellen (CD4)

$\text{T}_\text{H}1 \rightarrow$ Aktivierung von Makrophagen

$\text{T}_\text{H}2 \rightarrow$ Aktivierung von B-Zellen

B-Zellen $\rightarrow$ Plasmazellen $\rightarrow$ Ak-Produktion

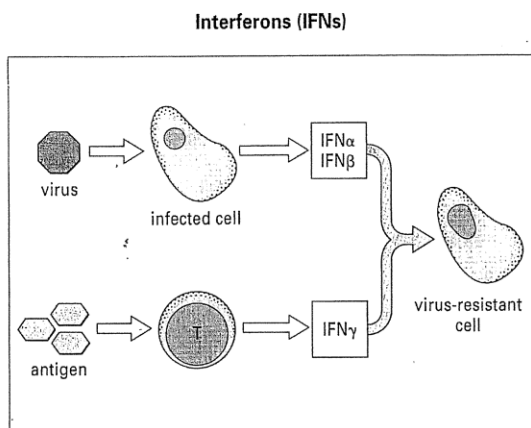
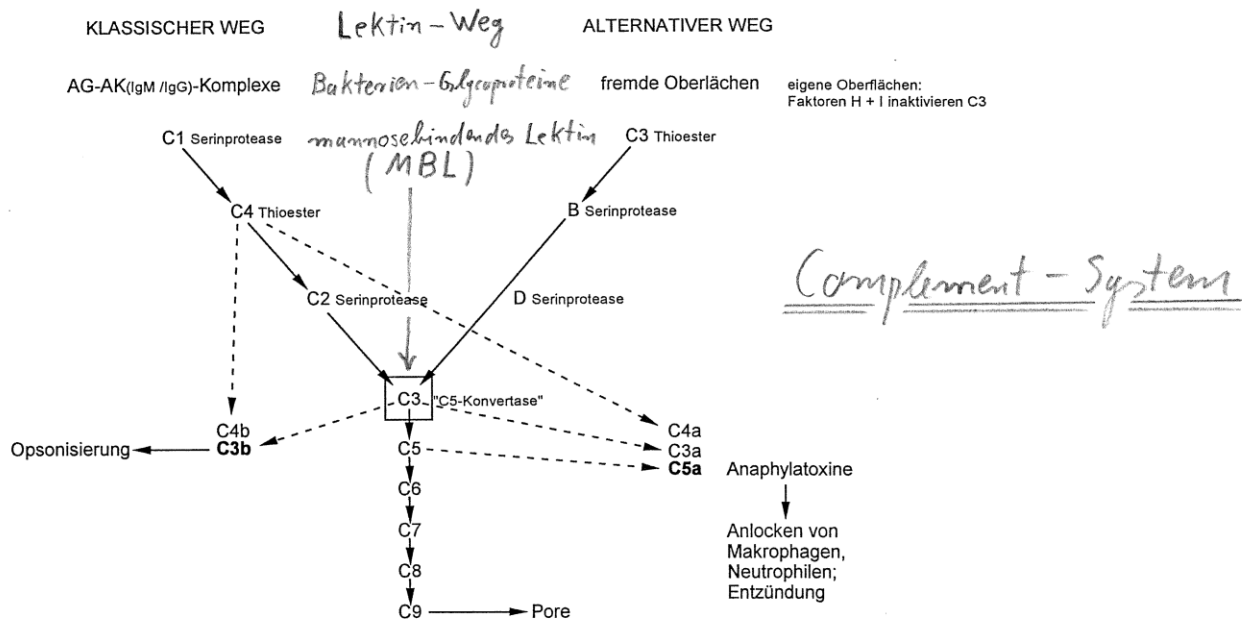


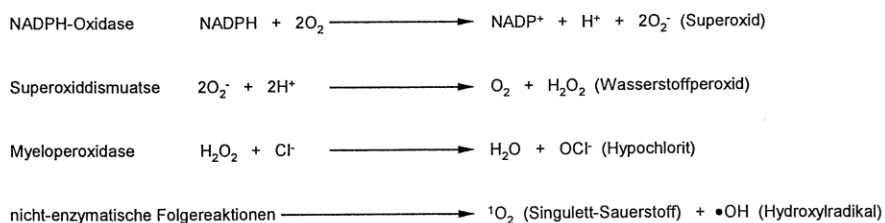
Fig. 1.8 When host cells become infected by virus, they may produce interferon. Different cell types produce interferon- α (IFN α) or interferon- β (IFN β); interferon- γ (IFN γ) is produced by some types of lymphocyte (T) after activation by antigen. Interferons act on other host cells to induce a state of resistance to viral infection. IFN γ has many other effects as well.

Opsonization

phagocyte	opsonin	binding
1	-	$\pm$
2	complement C3b	++
3	antibody IgG	++
4	antibody and complement C3b	++++

Fig. 1.10 1. Phagocytes have some intrinsic ability to bind directly to bacteria and other microorganisms, but this is much enhanced if the bacteria have activated complement. 2. They will then have bound C3b so that the cells can bind the bacteria via C3b receptors. 3. Organisms which do not activate complement well, if at all, are opsonized by antibody (Ab) which can bind to the Fc receptor on the phagocyte. 4. Antibody can also activate complement and if both antibody and C3b opsonize the microbe, binding is greatly enhanced.

Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies



Entgiftung reaktiver Sauerstoffspezies

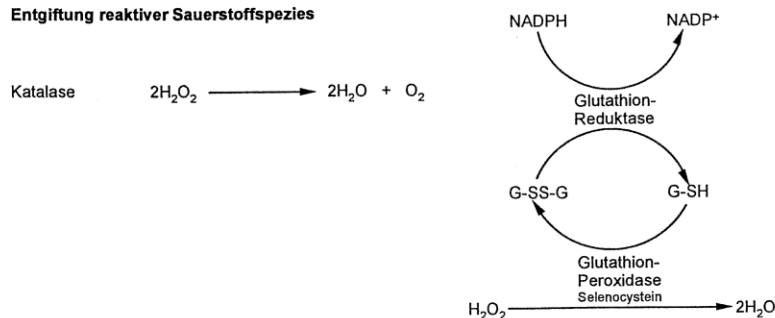
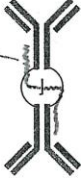
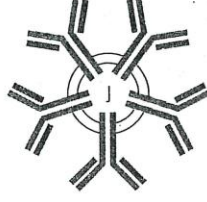


Tabelle 12.4 Die fünf Antikörperklassen

	IgA	IgD	IgE	IgG	IgM
Struktur					
Molekulargewicht (kDa)	150 (Dimer: 400)	180	200	150	900
Serumkonzentration (g/l)	3,5	0,03	0,00005	13,5	1,5
schwere Ketten (H)	α	δ	ϵ	γ	μ
leichte Ketten (L)	κ oder λ	κ oder λ	κ oder λ	κ oder λ	κ oder λ
joining peptide (J)	ja	nein	nein	nein	ja
plazentagängig?	nein	nein	nein	ja	nein
Komplement-aktivierung	-	-	(+)	+	+++
Hauptfunktionen	Schleimhautschutz; Schutz von Neugeborenen (IgA ist in Muttermilch vorhanden)	Beeinflussung der Lymphozytenfunktion? (es ist neben IgM auf der Oberfläche von B-Zellen vorhanden)	Auslösung einer anaphylaktischen Reaktion; Parasitenabwehr	Schutz des extravaskulären Raumes vor Bakterien und Viren	erste Abwehr gegen Mikroorganismen im Blut (Frühphase einer Infektion)

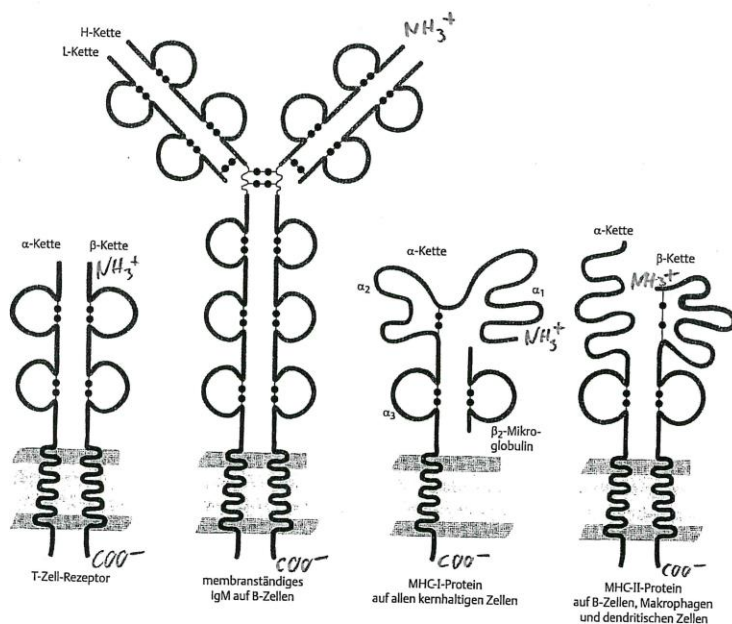


Abb. 12.11 Struktur von Proteinen der Immunglobulin-Überfamilie

Tabelle 12.8 Einige Autoimmunkrankheiten und ihr Angriffsort

Autoimmunkrankheit	Angriffsort
Morbus Addison	Nebenniere
Morbus Crohn	Darm
Goodpasture Syndrom	Niere und Lunge
Morbus Basedow	Schilddrüse
multiple Sklerose	Gehirn und Rückenmark
insulin-dependent Diabetes mellitus	B-Zellen des Pankreas
Myasthenia gravis	motorische Endplatte
Schuppenflechte	Haut
systemischer Lupus erythematodes	DNA, Thrombozyten, andere

Tabelle 12.7 Die vier Typen der Überempfindlichkeitsreaktion

Typ	Name	Auslöser	Unterscheidungs-Merkmal	Krankheiten (Bsp.)
I	anaphylaktische Sofortreaktion	IgE-Bindung an Mastzellen und Basophile	Degranulation und Histaminfreisetzung, Kontraktion glatter Muskeln	Urtikaria, Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, anaphylaktischer Schock
II	zytotoxische Reaktion	Bindung von Antikörpern (IgM oder IgG) an Membran-Antigene	Komplementaktivierung, dadurch Lyse der Antikörpergebundenen Zellen, Phagozytenaktivierung	Morbus haemolyticus neonatorum, Transfusionszwischenfälle, Goodpasture-Syndrom
III	Immunkomplexreaktion	Ablagerung von Antigen-Antikörper-Komplexen in Geweben und Blutgefäßen	Gewebeschädigung durch abgelagerte Immunkomplexe	Arthus-Reaktion, Serumkrankheit, systemischer Lupus erythematodes
IV	Reaktion vom Spättyp	T-Zellen	zellvermittelte Immunität, Makrophagenaktivierung, Aktivierung von NK-Zellen	Tuberkulinreaktion (Tuberkulose-Test), allergisches Kontaktekzem

T-Zell-Differenzierung im Thymus

Rinde

Pro-T

$CD4^-/CD8^-$

Prä-T

$CD4^-/CD8^-$

somatische Rekombination der T-Zell-Rezeptor-Gene

doppelt pos.

$CD4^+/CD8^+$

Bindung an MHC II

Bindung an MHC I ①

$CD4^+/CD8^-$

$CD4^-/CD8^+$

pos. Selektion

Mark

Keine Bindung an Autoantigene

Keine Bindung an Autoantigene ②

$T_H (CD4^+)$

$T_C (CD8^+)$

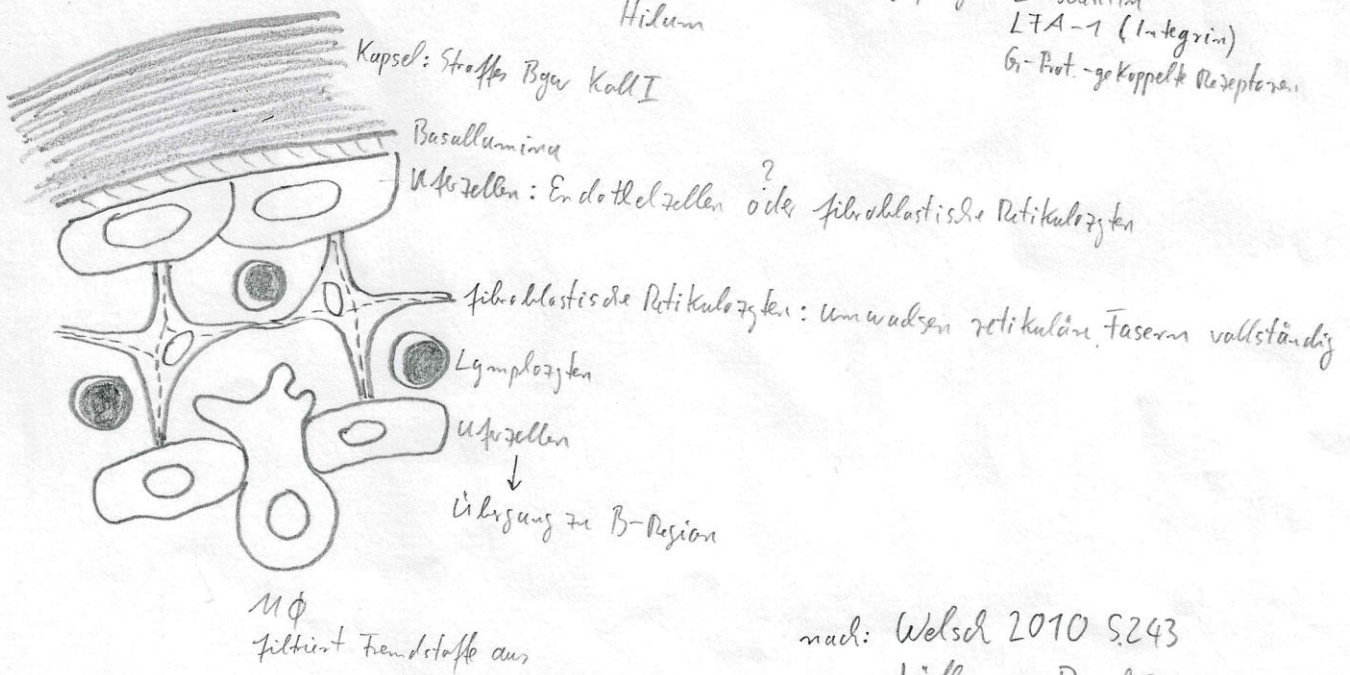
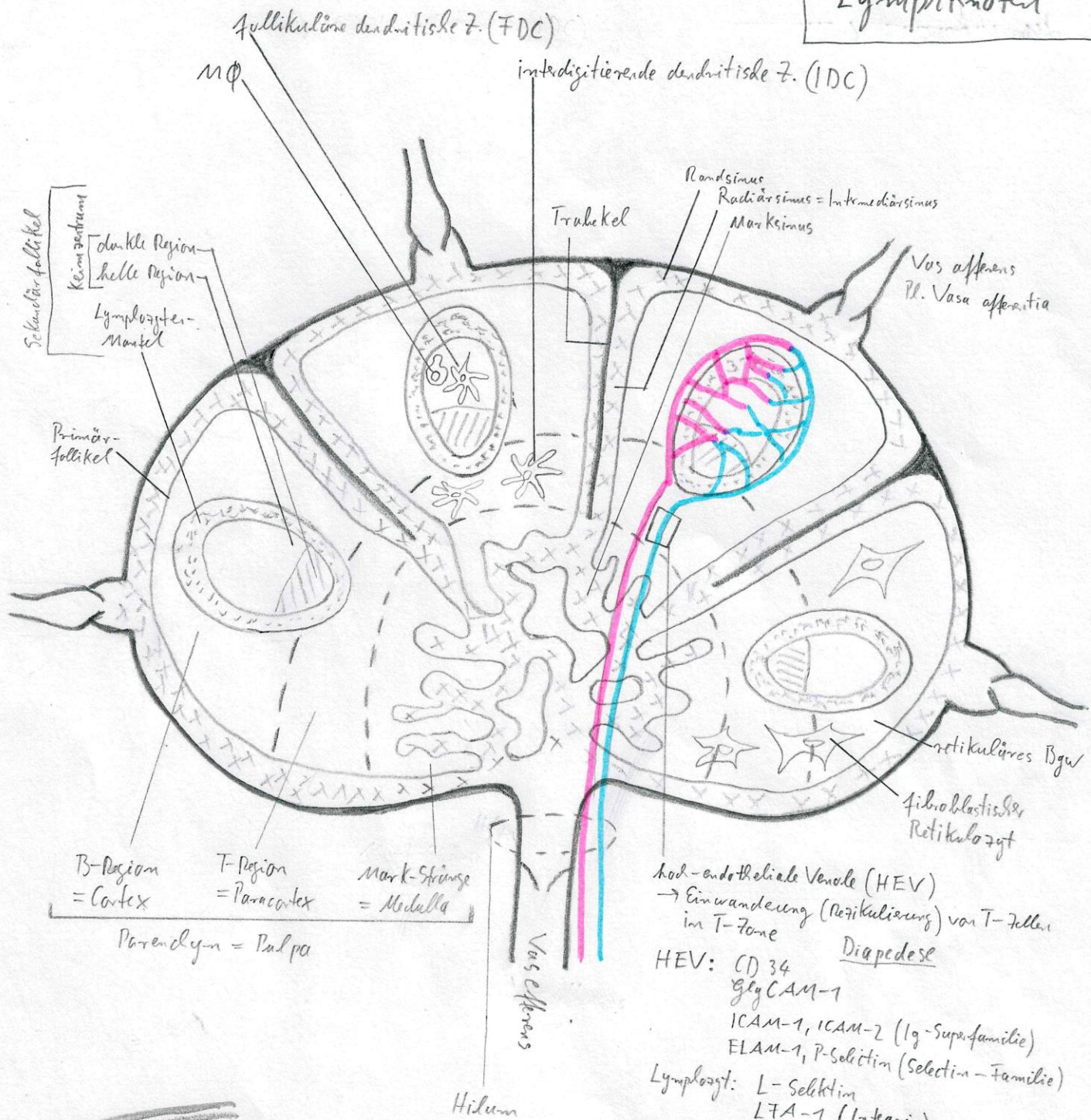
neg. Selektion

Auswanderung

① Thymusepithelzellen besitzen MHC I und MHC II

② Medulläre Thymusepithelzellen exprimieren unter Kontrolle des AIRE-Proteins (auto-immune regulator) alle Gene und produzieren somit alle Körperproteine.

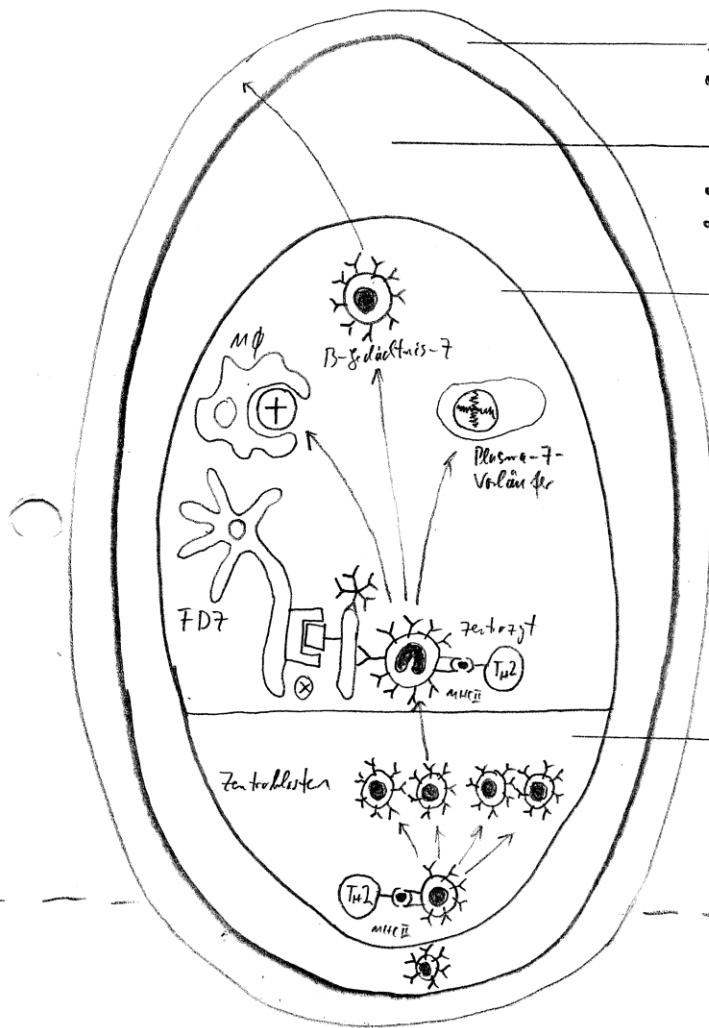
Lymphknoten



nach: Welsch 2010 S.243
Lüllmann-Rauch 2015 S.350

B-Region $\approx$ Primärfollikel

- reife, naive B-Zellen



Marginalzone

- B-Gedächtnis-Zellen

Lymphozytenmantel (≈ wall)

- naive B-Zellen mit membranständigem IgM, IgD
- ausgewanderte Lymphozyten

helle Region

- folliculäre dendritische Zellen (FDC) präsentieren AG an Zentrozyten
- Negativselektion „unpassende“ B-Zellen → Beseitigung durch Mφ
- Differenzierung überlebende B-Zellen zu:
 - Plasma-Zell-Vorfürer
 - B-Gedächtnis-Z.
- Klassenwechsel, Beteiligung von T_H2

⊗ Complement- oder F_c -Rezeptor

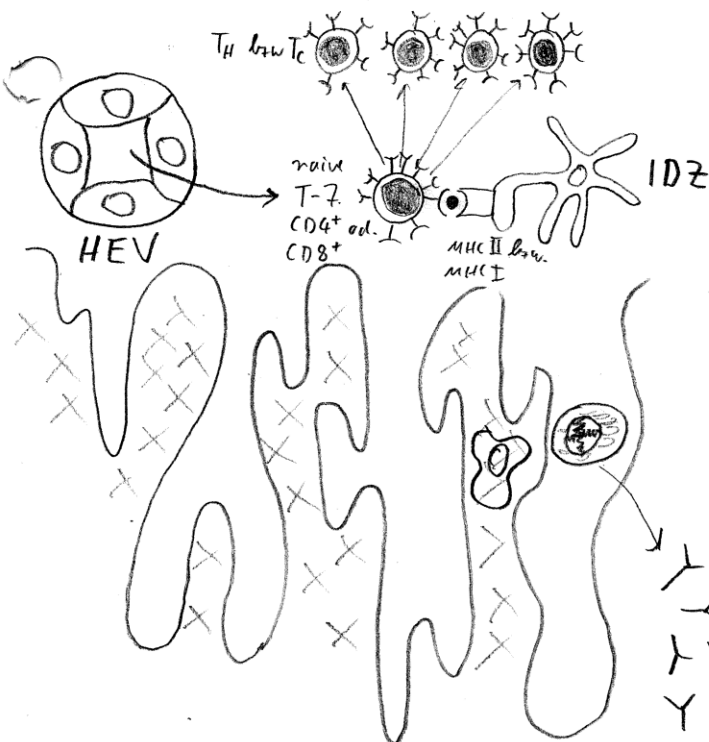
dunkle Region

B-Zell-Proliferation nach AG-Stimulation
somatische Hypermutation

B-Zelle → Zentroblast → Zentrozyt → Aufsteigen in helle Region

T-Region

Interdigitierende dendritische Zellen (IDC) präsentieren AG an naive T-Zellen ($CD8^+$ und $CD4^+$)
→ Aktivierung → Proliferation → T_c und T_H



Markstränge

Kurzlebige Plasmazellen
Mφ

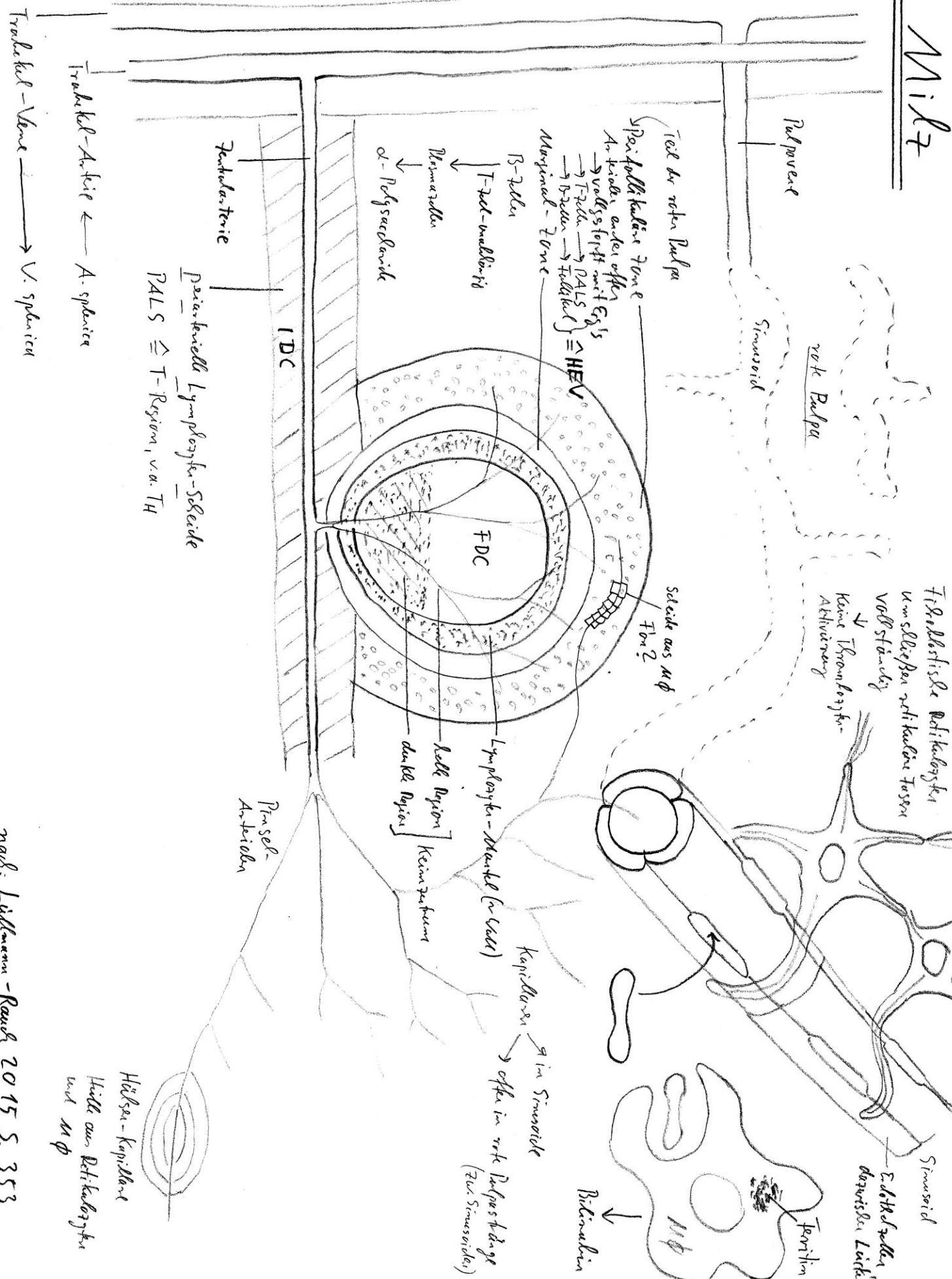
Medullar-Lymphknoten: Mastzellen



Plasmazellen v.a. in:

- Mark der Lymphknoten
- rote Pulpa der Milz
- Lamina propria der Schleimhäute
- Knochenmark: langlebige Plasma-Z.

Monat-Jahre



mal: Lillhammer-Rand 2015 S. 353
Wald 2010 S. 238, 242