

## FAZIT – DAS MÜSSEN SIE WISSEN



- ! Die normale **Albuminkonzentration** im Plasma beträgt **40 g · l<sup>-1</sup>**.
- ! Die **Albuminfraktion** ist normalerweise die **stärkste Plasmaproteinfraktion**.
- ! Die **Immunglobuline** wandern in der Fraktion der **γ-Globuline**. Diese Fraktion wandert am **weitesten** im elektrischen Feld.
- ! Bei einer **akuten Entzündungsreaktion** ist die Konzentration von **Albumin** und **Transferrin** im Blutplasma **erniedrigt** (Albumin und Transferrin sind sog. **negative Akute-Phase-Proteine**).
- ! Ein **hereditäres Lungenemphysem** geht auf einen genetischen Defekt im Gen für **α<sub>1</sub>-Antitrypsin** und einen dadurch bedingten **Mangel** an α<sub>1</sub>-Antitrypsin zurück.

- ! Bei **Rauchern** geht die Bildung eines **Lungenemphysems** auf schädliche Inhaltsstoffe im **Zigarettenrauch** zurück, die das **α<sub>1</sub>-Antitrypsinmolekül oxidieren**, sodass es die Elastase in der Lunge nicht mehr hemmen kann.

## GESCHAFFT



Das Blut und seine Funktionen, einschließlich Gastransport, Puffer- und Gerinnungsfunktion sind wichtige Teile der Biochemie, die Sie nun erfolgreich gemeistert haben. Im nächsten Lernpaket bleiben wir in weiten Teilen dem „Saft des Lebens“ treu und widmen uns intensiv dem Immunsystem. Seien Sie aufnahmebereit! Und bleiben Sie gesund!



LERNPAKET 9

© PhotoDisc

## 2 Immunsystem

### 2.1 Übersicht

Das Immunsystem besteht aus einer spezifischen und einer unspezifischen Abwehr (Abb. 2.1):

- **spezifische Abwehr:** geht gezielt gegen bestimmte Invasoren vor; Komponenten werden in primären und sekundären lymphatischen Organen gebildet; erworben,
- **unspezifische Abwehr:** greift Eindringlinge aller Art an; angeboren.

Spezifische und unspezifische Abwehr sind aus einem **zellulären** Anteil (Leukozyten, weiße Blutkörperchen, Tab. 2.1) und einem **humoralen**, löslichen Anteil (Antikörper, lat. humor = Körperflüssigkeit) aufgebaut.

Tab. 2.1 Die verschiedenen Leukozyten.

Zellart	Anzahl pro μl Blut	% der Leukozyten
neutrophile Granulozyten (S. 37)	3 000	60
eosinophile Granulozyten (S. 37)	150	3
basophile Granulozyten (S. 37)	< 50	< 1
Lymphozyten (S. 25)	1500	30
Monozyten (S. 35)	300	6

### 2.2 Spezifische Abwehr

Die Träger der spezifischen Abwehr sind die **T- und B-Lymphozyten**. Nur etwa 1 % der Lymphozyten befinden sich im Blut (2000–4000 Lymphozyten μl<sup>-1</sup>), 99 % dagegen im Gewebe. Die Funktion der spezifischen Immunantwort ist die Erkennung **körperfremder spezifischer Antigene**. In Kooperation mit der unspezifischen Abwehr werden die Antigene unschädlich gemacht.

#### 2.2.1 CD-Moleküle

**CD-Moleküle** (von cluster of differentiation) sind **Oberflächenproteine**, die auf allen Immunzellen vorkommen. Sie befinden sich aber auch auf anderen Zellen und spielen dort für die Immunantwort eine wichtige Rolle.

#### APROPOS

An den CD-Molekülen kann man die Immunzellen voneinander unterscheiden und auch den **Entwicklungsstand** einer Zelle erkennen, da die Lymphozyten in verschiedenen Entwicklungsphasen unterschiedliche CD-Moleküle ausbilden.

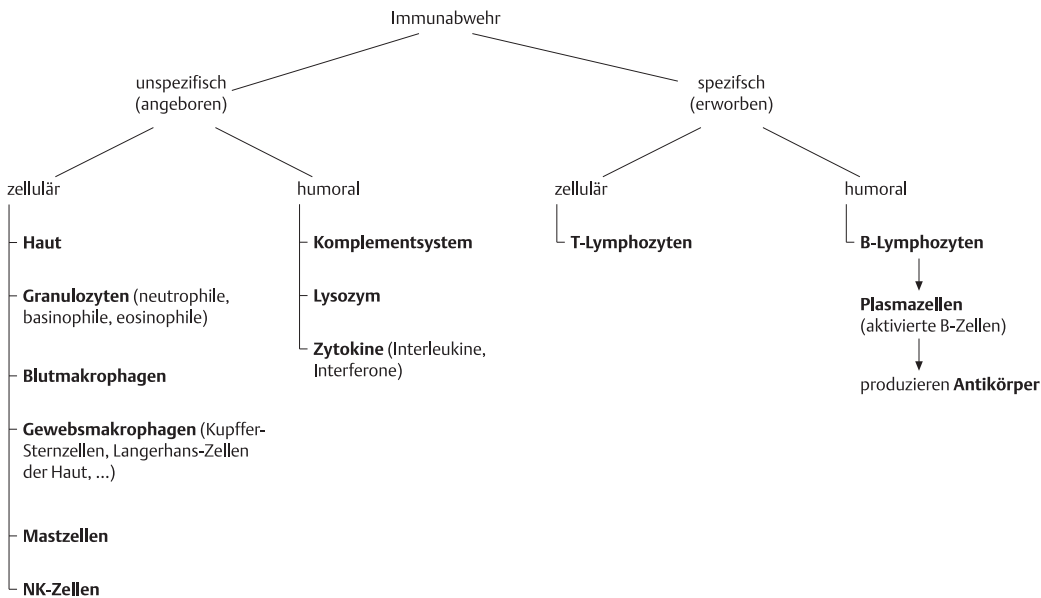


Abb. 2.1 Übersicht über die Komponenten der Immunabwehr.

Es gibt mehr als 100 charakterisierte CD-Moleküle. Hier einige wichtige Beispiele:

- **CD3:** besteht aus mehreren Peptidketten; ist mit dem T-Zell-Rezeptor (s. u.) assoziiert; beteiligt an der Signalübermittlung nach Antigenerkennung durch TZR.
- **CD4:** besteht aus einer Peptidkette mit 55 kDa; befindet sich auf T-Helferzellen (s. u.); bindet MHC-II-Moleküle.
- **CD8:** besteht aus zwei Ketten mit je 34 kDa; befindet sich auf auf zytotoxischen T-Zellen (s. u.); bindet MHC-I-Moleküle.

**Primäre und sekundäre lymphatische Organe.** Die Lymphozyten werden im Knochenmark gebildet. Im **Thymus** reifen die T-Lymphozyten, im **Knochenmark** (bone marrow) die B-Lymphozyten. Thymus und Knochenmark stellen damit die **primären lymphatischen Organe** dar. Jedoch werden über 90% der T-Lymphozyten und etwa 75% der B-Lymphozyten schon in den primären lymphatischen Organen wieder apoptotisch eliminiert (S. 79). Diese **negative Selektion** findet statt, weil die Zellen möglicherweise gefährlich für den eigenen Körper (autoreaktiv) sind. Die Zellen, die überleben, können MHC-Moleküle (S. 31) mit genügender hoher Affinität erkennen (**positive Selektion**).

#### LERNTIPP

Im Thymus reifen die T-Lymphozyten.  
Im Knochenmark (bone marrow) reifen die B-Lymphozyten.

Die weitere Reifung der Lymphozyten findet in den **sekundären lymphatischen Organen**, in erster Linie **Lymphknoten** und **Milz**, statt. Außerdem enthalten die Schleimhäute lymphatisches Gewebe. Dazu zählen vor allem die sog. „ALT“, die **Associated lymphatic Tissues**. Je nach Lokalisation unterscheidet man GALT (gut associated lymphatic tissue), zu denen auch die Tonsillen und Peyer-Plaques zählen, MALT (mucosa associated lymphatic tissue), SALT (skin associated lymphatic tissue) usw.

Naive T-Lymphozyten erreichen die lymphatischen Gewebe, wie die Lymphknoten, indem sie aus dem Blut über postkapilläre Endothelzellen hinweg in die entsprechenden Bereiche einwandern. Hierbei vermitteln **L-Selektine** auf der **Lymphozytenoberfläche** den ersten unmittelbaren Kontakt zwischen T-Lymphozyt und **Endothel**.

### 2.2.2 T-Lymphozyten (T-Zellen)

Die T-Zellen machen die zelluläre Antwort der spezifischen Immunantwort aus. Sie haben auf ihrer Oberfläche den sog. **T-Zell-Rezeptor**, mit dem jede T-Zelle spezifisch auf ein bestimmtes Antigen reagiert. Die Bindung des Antigens an den Rezeptor löst in der T-Zelle eine Signaltransduktionskaskade aus, die letztlich zur Aktivierung der T-Zelle führt.

Der T-Zell-Rezeptor ist in den meisten Fällen aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Kette aufgebaut, die aus je einem **variablen** und einem **konstanten** Bereich bestehen. Das carboxyterminale Ende der Ketten durchspannt die Zellmembran mit einer Transmembrandomäne (Abb. 2.2). Der T-Zell-Rezeptor ähnelt stark den Immunglobulinen (S. 28). Durch **genetische Rekombination** entstehen Millionen verschiedener T-Zell-Rezeptoren, die in ihrer Wirkungsweise gegen ein bestimmtes Antigen hochspezifisch sind. Der T-Zell-Rezeptor ist immer mit dem Molekül **CD3** assoziiert.

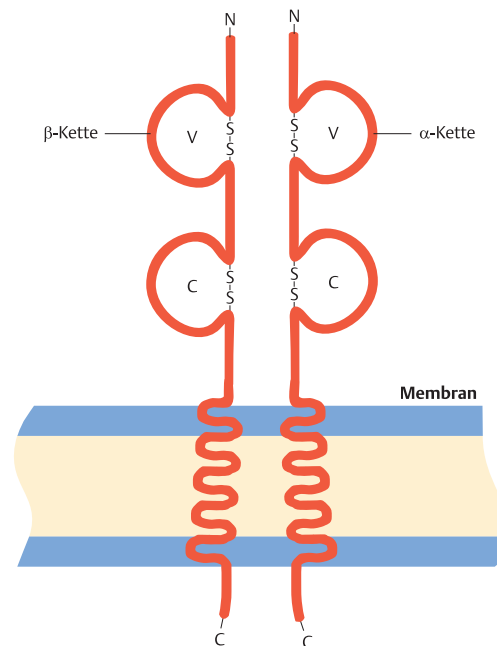
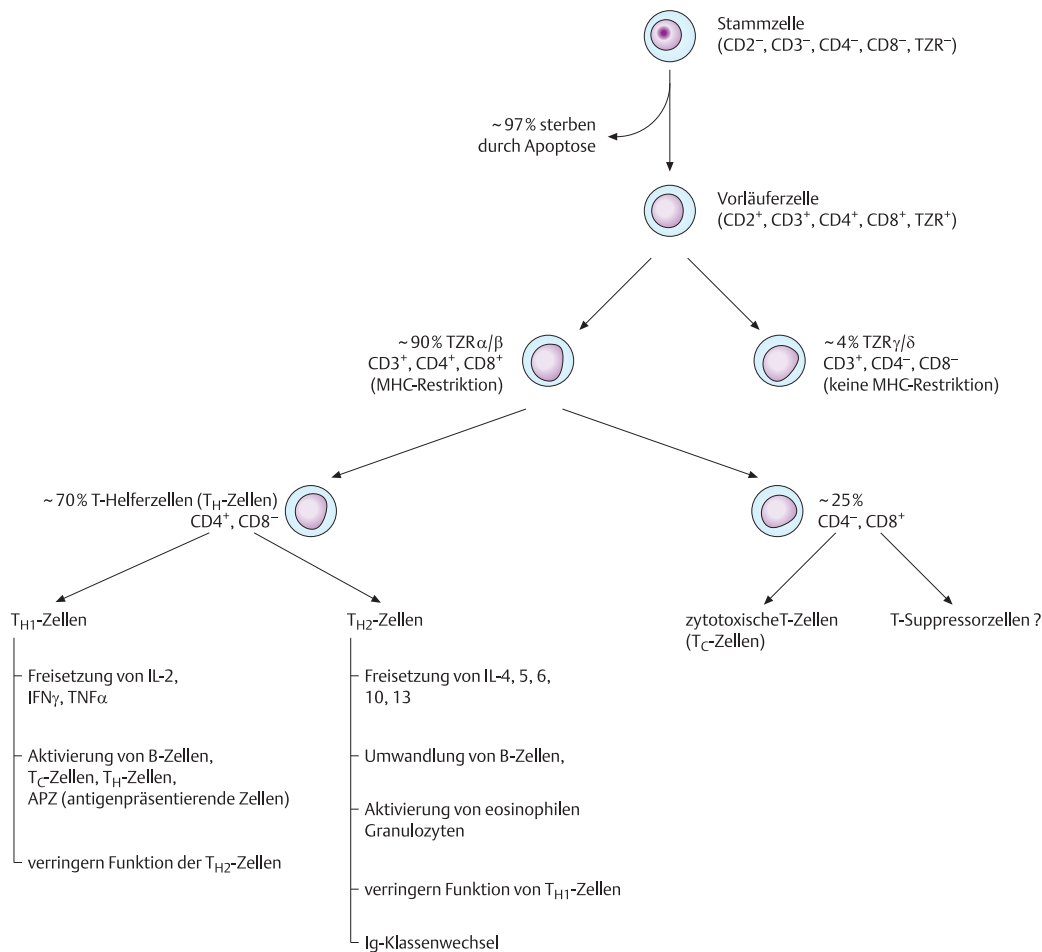


Abb. 2.2 Schematische Darstellung des T-Zell-Rezeptors. (c = konstante Region, v = variable Region.)



**Abb. 2.3 Entwicklung der T-Zellen.** (IL = Interleukin; TZR = T-Zell-Rezeptor, MHC = Major Histocompatibility Complex; CD = Cluster of Differentiation.)

#### APROPOS

Weniger als 5% aller T-Lymphozyten enthalten einen T-Zell-Rezeptor, der aus einer  $\gamma$ - und einer  $\delta$ -Kette aufgebaut ist. Auch dieser T-Zell-Rezeptor ist mit CD3 assoziiert. Diese T-Zellen besitzen aber weder CD4 noch CD8 auf ihrer Oberfläche. Über die Funktion dieser Zellen ist noch wenig bekannt.

Der T-Zell-Rezeptor erkennt nur Antigene, die ihm von einer antigenpräsentierenden Zelle an MHC-Moleküle (S. 32) gebunden dargeboten werden (MHC = major histocompatibility complex). Bei dieser sog. MHC-Restriktion spielen die beiden Moleküle **CD4** und **CD8** eine wichtige Rolle, die sich ebenfalls auf der T-Zell-Oberfläche befinden.

#### Differenzierung der T-Zellen

Die in den Thymus eingewanderten **Stammzellen** reifen zu T-Zellen. Weniger als 5% der ursprünglichen Zellen überleben diesen Reifungsprozess. Diese T-Zellen lassen sich durch verschiedene CD-Moleküle weiter differenzieren (Abb. 2.3):

- **T-Helferzelle** (T<sub>H</sub>-Zelle): trägt **CD4** auf der Oberfläche (CD4<sup>+</sup>),
- **zytotoxische T-Zelle** (T<sub>C</sub>-Zelle): trägt **CD8** auf der Oberfläche (CD8<sup>+</sup>).

**T-Helferzellen (T<sub>H</sub>-Zellen).** Sie haben vor allem eine **unterstützende Funktion**. Sie bilden **Zytokine** (S. 34), die sie an das Blut abgeben. Dadurch aktivieren sie weitere T-Zellen. Zunächst entsteht eine T<sub>H0</sub>-Zelle, die sich dann entweder in eine T<sub>H1</sub>- oder eine T<sub>H2</sub>-Zelle verwandelt. Diese beiden Zellen unterscheiden sich folgendermaßen:

#### ▪ In ihrer Zytokinproduktion:

- **T<sub>H1</sub>-Zellen** produzieren **Interleukin-2**, Interferon- $\gamma$  und Tumornekrosefaktor- $\alpha$ ,
- **T<sub>H2</sub>-Zellen** produzieren vorwiegend die **Interleukine 4, 5, 6, 10 und 13**.

#### ▪ In ihren Aufgaben:

- T<sub>H1</sub>-Zellen aktivieren andere T-Zellen und antigenpräsentierende Zellen (APZ) und rufen so eine zellvermittelte Immunantwort hervor; insbesondere sind sie beteiligt an der **Abwehr bakterieller Infektionen**,
- T<sub>H2</sub>-Zellen binden und **aktivieren B-Zellen**, die dann als Plasmazellen zur Freisetzung von Antikörpern befähigt sind, und lösen so eine humorale Antwort aus. Außerdem stimulieren die T<sub>H2</sub>-Zellen **eosinophile Granulozyten** bei einer **allergischen Reaktion**.

Die **CD4-positiven T<sub>H</sub>-Zellen** erkennen **Antigene**, die ihnen, gebunden an **MHC-II-Moleküle**, z. B. von Makrophagen (S. 35) präsentiert werden.

**Zytotoxische T-Zellen.** Die **CD8-positiven, zytotoxischen T-Zellen** (T<sub>C</sub>-Zellen) erkennen Antigene, die ihnen durch **MHC-I-Moleküle** präsentiert werden und binden diese mit ihrem T-Zell-Rezeptor. Bei diesen Antigenen handelt es sich oft um **Virusfragmente**, die von befallenen Zellen dargeboten werden. T<sub>C</sub>-Zellen erkennen aber auch Makrophagen, die bakterielle Antigene auf ihrer Oberfläche präsentieren. T<sub>C</sub>-Zellen können befallene Zielzellen auf zwei verschiedene Weisen töten:

- **Von außen:** Durch Freisetzung von **Perforin** werden **Kanäle** in die Membran der Zielzelle eingebaut. Diese Kanäle führen zur **Lyse** der Zelle.

- **Von innen:** Immunzellen, Zellen von Leber, Lunge und Nieren, aber auch manche infizierten Zellen exprimieren auf ihrer Oberfläche das sog. **Fas-Protein** (CD95), über das die Apoptose ausgelöst werden kann. Die T<sub>C</sub>-Zellen besitzen auf ihrer Oberfläche den Fas-Liganden, mit dem sie an infizierte Zellen binden und dadurch die Apoptose (S.79) induzieren können.

**Aktivierung von T-Zellen**

T-Zellen befinden sich normalerweise in einem Ruhezustand, in dem sie sich nicht teilen, und müssen, bevor sie ihre Funktion ausüben können, durch Bindung eines entsprechenden Antigens aktiviert werden. Damit die T-Zellen Antigene erkennen können, müssen diese **prozessiert** werden. Diese Aufgabe übernehmen antigenpräsentierende Zellen (APZ), zu denen Makrophagen, B-Zellen und dendritische Zellen gehören. APZ nehmen Antigene auf, spalten sie und präsentieren sie als **MHC-II-Antigen-Komplex** (S.32) auf ihrer Oberfläche. Die T-Zelle bindet an das antigene Peptid und gleichzeitig an das MHC-Molekül. Nur wenn die Affinität dieser Bindung ausreichend hoch ist, wird die entsprechende T-Zelle aktiviert, und über einen Signaltransduktionsweg werden folgende Vorgänge ausgelöst:

- verstärkte Transkription von Genen, die zu vermehrter Expression verschiedener Rezeptormoleküle führt,
- vermehrte Freisetzung von Zytokinen,
- Induktion der Mitose und Übergang in die S-Phase des Zellzyklus (S.79).

**Mechanismen der T-Zell-Aktivierung.** Wird einer T-Zelle über einen MHC-Antigen-Komplex ihr Antigen präsentiert, bindet dieser Komplex an den T-Zell-Rezeptor. Dabei wird in der T-Zelle die **Tyrosinkinase Lck** aktiviert, die an CD4 oder CD8 gekoppelt ist (Abb. 2.4). Die aktivierte Lck phosphoryliert Tyrosinreste an CD3, welches dann eine Kinase (**ZAP-Kinase**) aktiviert. Die weitere Signaltransduktion erfolgt auf 2 Wegen:

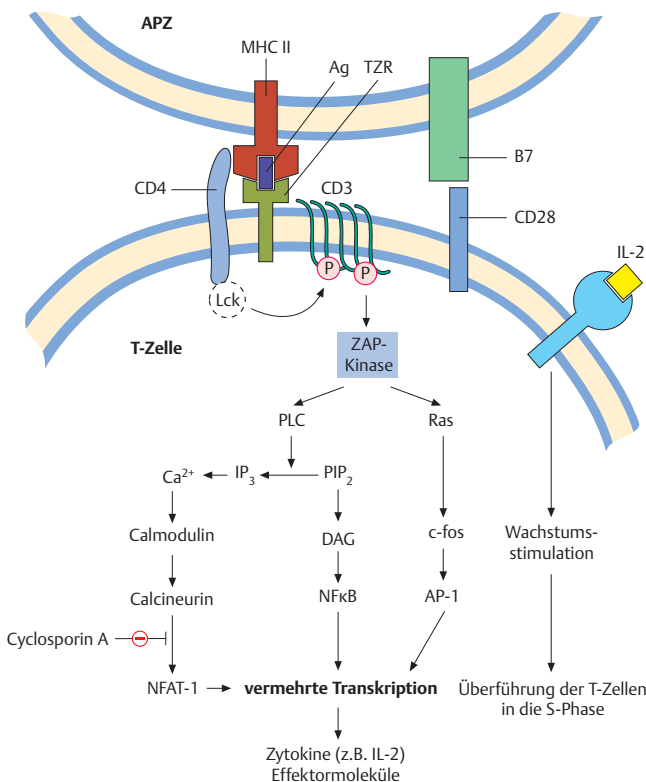


Abb. 2.4 Signaltransduktionsweg zur Aktivierung einer T-Zelle. (Erklärung siehe Text.)

- Zum einen wird die **Phospholipase C** aktiviert, die eine Spaltung von Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat in **IP<sub>3</sub>** und **Diacylglycerin (DAG)** bewirkt. IP<sub>3</sub> bewirkt eine Erhöhung der intrazellulären Ca<sup>2+</sup>-Konzentration. Das Ca<sup>2+</sup> aktiviert über **Calmodulin** das **Calcineurin**, welches dann über die Aktivierung des Transkriptionsfaktors **NFAT-1** die Transkription der Gene für Zytokine und andere Effektormoleküle induziert. DAG aktiviert die Proteinkinase C, die wiederum den Transkriptionsfaktor **NFκB** aktiviert. Dies führt ebenfalls zu einer Geninduktion.
- Zum anderen wird durch **Ras** das **Protoonkogen c-fos** aktiviert. Das Produkt dieses Gens ist eine Komponente des Transkriptionsfaktors **AP-1**, der wiederum Zytokingene und Gene anderer Effektormoleküle induziert.

Durch Bindung einer antigenpräsentierenden Zelle (APZ) an den T-Zell-Rezeptor der T-Zelle kommt es in der T-Zelle also zur Aktivierung verschiedener **Transkriptionsfaktoren**. Das führt zu einer gesteigerten Expression von mehr als **70 Genen**.

**FAZIT – DAS MÜSSEN SIE WISSEN**

- **!! T-Lymphozyten** tragen auf ihrer Oberfläche den **T-Zell-Rezeptor**, mit dem sie spezifisch Antigene erkennen und binden, die ihnen präsentiert werden.
- **! Zytotoxische T-Zellen** tragen auf ihrer Oberfläche **CD8**.
- **! T<sub>C</sub>-Zellen** (zytotoxische T-Zellen) erkennen Antigene, die ihnen an **MHC-I-Moleküle** gebunden präsentiert werden.

**2.2.3 B-Lymphozyten (B-Zellen)**

Die B-Zellen sind verantwortlich für die **humorale Antwort** der spezifischen Abwehr. Sie besitzen auf ihrer Zelloberfläche den **B-Zell-Rezeptor**, über den sie zu **Plasmazellen** aktiviert werden können. Nach der Aktivierung produzieren die B-Zellen die Antikörper (Immunglobuline). Der B-Zell-Rezeptor besteht aus einem membrangebundenen **Immunglobulin**, das als Antigenrezeptor fungiert.

B-Zellen gehören neben den dendritischen Zellen und den Makrophagen zu den antigenpräsentierenden Zellen (APZ).

**Aktivierung von B-Zellen**

Im Gegensatz zum T-Zell-Rezeptor kann der B-Zell-Rezeptor **freie Antigene** binden. Das gebundene Antigen wird proteolytisch abgebaut (**Antigenprozessierung**) und **Fragmente** des Antigens mit einer Länge von maximal 30 Aminosäuren werden von den B-Zellen zusammen mit **MHC-II-Molekülen** auf ihrer Oberfläche präsentiert. Dieser MHC-II-Antigen-Komplex wird vorwiegend vom **CD4<sup>+</sup>-T-Zell-Rezeptor-Komplex** der **T<sub>H2</sub>-Helferzellen** erkannt und gebunden (Abb. 2.5). Durch die Bindung wird die B-Zelle aktiviert.

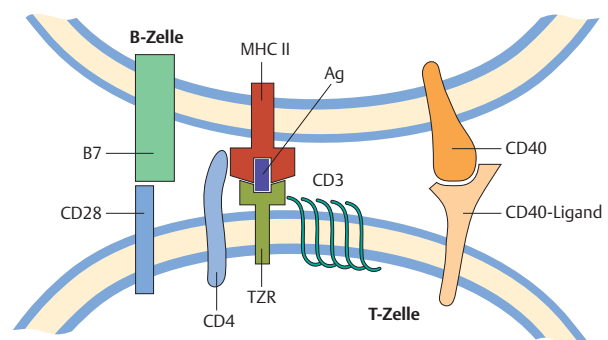


Abb. 2.5 Informationsaustausch zwischen antigenpräsentierender B-Zelle und T-Helferzelle.

Die weitere Aktivierung der B-Zelle verläuft ähnlich wie bei den T-Zellen: Es werden mehrere **Transkriptionsfaktoren** aktiviert, die zu einer Neusynthese von Proteinen (z. B. Interleukinen) führen, die dann an der Immunantwort beteiligt sind.

Die Antigenerkennung durch B-Zellen findet meist in den **Lymphknoten** oder im **submukosalen lymphoiden Gewebe** statt. Nach Aktivierung durch T-Helferzellen wandern sie in die **primären Follikel**. Dort bilden die aktivierten B-Zellen nun Keimzentren aus, in denen sie rasch proliferieren. Als Folge entstehen viele als **Zentrozyten** bezeichnete Klone der aktivierten B-Zelle. Diese Zentrozyten haben nun 2 Möglichkeiten der weiteren Entwicklung:

- Sie entwickeln sich zu aktiv antikörperproduzierenden **Plasmazellen**.
- Sie entwickeln sich zu **Gedächtniszellen**. Diese verbleiben in einem inaktiven Ruhezustand und können dann bei erneutem Kontakt mit demselben Antigen sehr schnell in antikörperproduzierende Zellen umgewandelt werden.

**Plasmazellen** und Gedächtniszellen findet man im **Lymphknotenmark**, in der **roten Pulpa der Milz**, im **Knochenmark** und in der **Schleimhaut des Jejunums** – nicht im Blut!

#### FAZIT – DAS MÜSSEN SIE WISSEN



– ! **B-Zellen** sind u. a. die Vorläufer von **Plasmazellen**.

## 2.2.4 Antikörper

Antikörper sind Proteine, die in großen Mengen von **Plasmazellen** gebildet werden, um Antigene zu neutralisieren. Sie werden auch als **Immunglobuline** (Ig) bezeichnet. Man unterscheidet fünf Klassen von Immunglobulinen: IgA, IgD, IgE, IgG und IgM (Tab. 2.2).

## Aufbau

### LERNTIPP





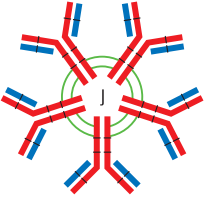
**Achtung:** Die charakteristische Struktur der verschiedenen Antikörper wie auch die sonstigen Eigenschaften der Antikörperklassen sind bis ins Detail für die Prüfung wichtig.

Alle Immunglobuline bestehen aus zwei **schweren Ketten** (H-Ketten = heavy chains) und zwei **leichten Ketten** (L-Ketten = light chains). Es gibt **fünf Arten** von schweren Ketten, die durch die griechischen Buchstaben **α, γ, δ, ε** und **μ** gekennzeichnet werden und dem jeweiligen Ig seinen Namen geben: IgA enthält z. B. zwei schwere α-Ketten. Bei den leichten Ketten unterscheidet man die κ-(Kappa-)Kette und die λ-(Lambda-)Kette.

Ein Immunglobulin hat eine Y-Form (Abb. 2.6). Die zwei schweren (H) und die zwei leichten (L) Ketten sind über Disulfidbrücken miteinander verbunden. Die leichten Ketten besitzen eine **variable** ( $V_L$ ) und eine **konstante** Domäne ( $C_L$ ). Die schweren Ketten enthalten vier Domänen: eine N-terminale variable Domäne ( $V_H$ ) und drei bis vier C-terminale konstante Domänen ( $C_{H1}$ – $C_{H3}$  bzw.  $-C_{H4}$ ). Die **variablen und konstanten Domänen** der beiden Ketten untereinander unterscheiden sich. Der konstante Teil hat einen sehr hohen Anteil von β-Faltblattstrukturen. Disulfidbrücken innerhalb der Ketten dienen der Stabilisierung des Moleküls. Die pflanzliche Protease Papain kann das IgG an der **Hinge-Region**, dem „Gelenk“, spalten. Durch die Spaltung entstehen ein  $F_c$ - und zwei  $F_{ab}$ -Fragmente:

- die  **$F_{ab}$ -Fragmente** ( $F_{ab}$  = antigen binding fragment) enthalten die Region des Antikörpers, die **spezifisch Antigene bindet**; sie bestehen aus je 2 variablen und 2 konstanten Domänen.
- das  **$F_c$ -Fragment** von IgG spielt eine wichtige Rolle bei der Bindung der Antikörper an Zelloberflächen und bei der Komplementfixierung (s. u.).

Tab. 2.2 Die fünf Antikörperklassen.

	IgA	IgD	IgE	IgG	IgM
<b>Struktur</b>					
<b>Molekulargewicht (kDa)</b>	150 (Dimer: 400)	180	200	150	<b>900</b>
<b>Plasmakonzentration (<math>g \cdot l^{-1}</math>)</b>	3,5	0,03	0,00 005	<b>13,5</b>	1,5
<b>schwere Ketten (H)</b>	α	δ	ε	γ	μ
<b>leichte Ketten (L)</b>	κ oder λ	κ oder λ	κ oder λ	κ oder λ	κ oder λ
<b>Joining Peptide</b>	+	–	–	–	+
<b>Plazentagängigkeit</b>	–	–	–	+	–
<b>Komplementaktivierung</b>	–	–	(+)	+	+++
<b>Hauptfunktionen</b>	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)

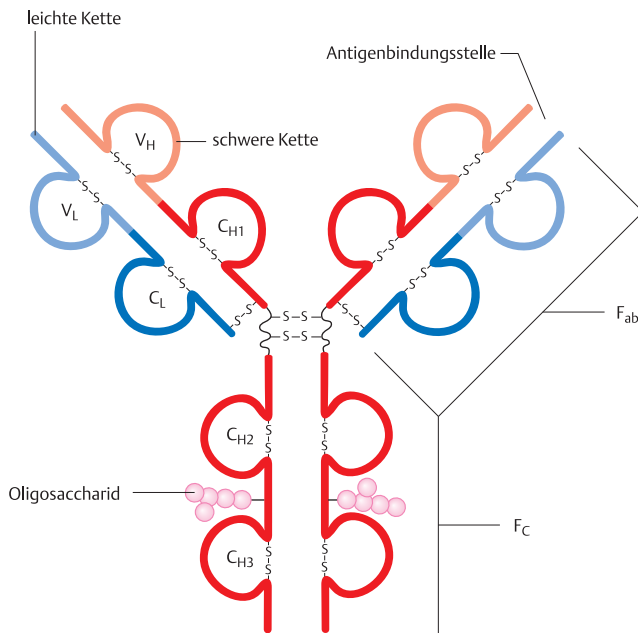


Abb. 2.6 Schematische Darstellung von IgG. (Zur Erklärung siehe Text.)

#### FAZIT – DAS MÜSSEN SIE WISSEN



- Ein typisches **IgG** enthält **2 identische Antigenbindungsstellen** (F<sub>ab</sub>-Fragmente).
- **F<sub>ab</sub>-Fragmente** bestehen aus je **2 variablen** und **2 konstanten Domänen**.
- Die **variablen Domänen** zwischen der schweren und der leichten Kette **unterscheiden** sich.
- Der **konstante Teil** der Immunglobuline hat einen sehr hohen Anteil von **β-Faltblattstrukturen**.

#### Funktion

Antikörper sind entweder membrangebundener **Bestandteil des B-Zell-Rezeptors** oder sie liegen **frei im Blut** vor, nachdem sie von Plasmazellen sezerniert wurden. Antikörper selbst können keine Erreger abtöten. Sie haben folgende Funktionen:

- **Neutralisation:** Antikörper binden Antigene an ihren F<sub>ab</sub>-Teil. Die Antigene werden dadurch unschädlich für die Körperzellen.
- **Opsonisierung:** Phagozytierende Zellen binden mit ihren F<sub>c</sub>-Rezeptoren an den F<sub>c</sub>-Teil von Antikörpern. Der Antigen-Antikörper-Komplex wird dadurch sehr viel besser gebunden als das freie Antigen, und die Phagozytose kann leichter ablaufen.
- **Aktivierung des Komplementsystems:** Besonders IgM, aber auch IgG können, nachdem sie ein Antigen gebunden haben, das Komplementsystem auf dem klassischen Weg aktivieren (s. u.).

#### Antikörperklassen

##### LERNTIPP

Die Antikörperklassen und ihre charakteristischen Eigenschaften sind ein zentrales Prüfungsthema. Es werden viele Fragen dazu gestellt.

**IgA.** Es stellt den größten Anteil der produzierten Ig dar. Es wird hauptsächlich im Darm gebildet, und nur ein relativ geringer Anteil wird in das Blut sezerniert. Der weitaus größere Teil befindet

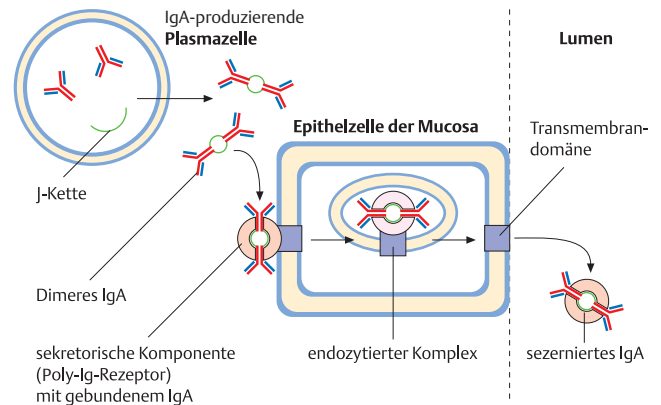


Abb. 2.7 Sekretion von IgA.

sich als **sekretorisches IgA** auf allen **Schleimhautoberflächen**, in der **Tränenflüssigkeit**, in der **Muttermilch** und im **Speichel**. Dort dient das IgA dem Schutz der **Schleimhautepithelzellen**, indem es Mikroorganismen und Toxine neutralisiert.

IgA-Antikörper werden hauptsächlich im **MALT** (S.25) gebildet. Die Synthese des IgA erfolgt in **Plasmazellen** direkt unter der Schleimhaut, z. B. im Bindegewebe der Speicheldrüsen. Die Zellen geben IgA-Moleküle als **Dimere** z. B. in den Speichel ab. Über ein **Joining Peptide** (to join = verbinden) sind **zwei IgA-Moleküle** an ihren F<sub>c</sub>-Teilen miteinander **verbunden** (Tab. 2.2). Das IgA-Dimer wird von den Schleimhautzellen an ihrer basolateralen Seite über die sekretorische Komponente gebunden und aufgenommen (Abb. 2.7). Der Komplex aus **IgA und Rezeptor** wandert in Vesikel verpackt durch die Zelle hindurch und wird auf der apikalen Seite freigesetzt (**Transzytose**). Dabei wird die extrazelluläre Domäne der sekretorischen Komponente, die das IgA trägt, abgespalten, während die Transmembrandomäne der sekretorischen Komponente an der Epithelzelle verbleibt. Da **IgA-Moleküle** Dimere sind, besitzen sie **vier identische Antigenbindungsstellen**.

**IgD.** Die Konzentration von IgD im Plasma ist sehr gering. Als **membranständiges Immunglobulin** kommt es auf der Oberfläche von **B-Lymphozyten** vor. Über die Funktion von IgD ist wenig bekannt.

**IgE.** Basophile Granulozyten und **Mastzellen** exprimieren Rezeptoren, mit denen sie den Fc-Teil von **IgE** binden können. Verschiedene Allergene werden von IgE gebunden und komplexieren dann mit Mastzellen und basophilen Granulozyten. Auf diesen Reiz hin setzen diese Zellen Granula mit gewebeaktiven Stoffen wie Histamin frei. Zudem synthetisieren sie vermehrt Eicosanoide wie Prostaglandine und Leukotriene. Letztlich resultiert eine anaphylaktische Sofortreaktion, die auch als **Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp** (S.38) bezeichnet wird. Eine wichtige Aufgabe von IgE ist die Abwehr von eingedrungenen Parasiten und Würmern.

Der Fc-Teil von IgE ist um eine Domäne länger als der F<sub>c</sub>-Teil von IgG, IgD und IgA.

**IgG.** Die Immunglobuline der Klasse G haben die **höchste Plasmakonzentration**. Ihre Aufgabe besteht vor allem in der **Neutralisation** von Bakterientoxinen, der **Komplementaktivierung** und der **Opsonisierung**. Phagozytierende Makrophagen besitzen spezielle Rezeptoren für die C<sub>H</sub>-Domänen des Fc-Teils von IgG, die als Fc<sub>γ</sub>-Rezeptoren bezeichnet werden. **IgG** kann als **einzige Antikörperklasse** die **Plazentaschranke** überwinden. Dadurch besitzt das Neugeborene einen bereits im Mutterleib erworbenen **IgG-Nestschutz**.

**IgM.** Sezerniertes IgM ist als Pentamer aus fünf IgM-Monomeren aufgebaut. Die einzelnen Monomere sind wie beim IgA über ein **Joining Peptide** miteinander verbunden. IgM kann wegen der mehrfach vorhandenen Antigenbindungsstellen gut agglutinieren. IgM wird bei einer **akuten Erstinfektion** primär von den **Plasmazellen** gebildet. Der IgM-Spiegel gegen ein bestimmtes Antigen steigt kurz nach der Infektion an. Daher weist ein erhöhter IgM-Spiegel bei der Diagnostik auf eine frische Infektion hin. Außerdem ist IgM der stärkste Aktivator des Komplementsystems (s.u.). Da IgM-Moleküle **Pentamere** sind, besitzen sie **zehn leichte** und **zehn schwere Ketten** und daher **zehn identische Antigenbindungsstellen**.

**Grundlagen der Antikörpervielfalt**

Der menschliche Körper kann spezifische Antikörper gegen mehrere Millionen verschiedener Antigene bilden, doch nicht jeder Antikörper hat sein eigenes Gen. Die **Antikörpervielfalt** muss also auf andere Weise entstehen. Sie wird durch 2 Mechanismen gewährleistet:

- **somatische Rekombination** (Gen-Rearrangement): während der Entwicklung der B-Zellen im Knochenmark
- **somatische Mutation:** in den variablen Bereichen der Immunglobulingene

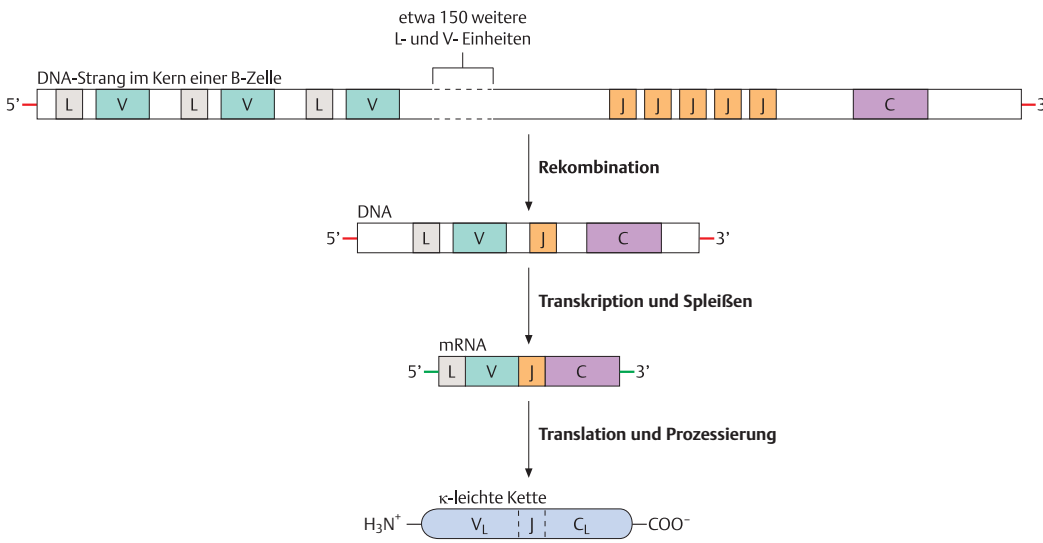
**Somatische Rekombination.** Die **leichten Ketten** der Immunglobuline werden von 4 verschiedenen Exons codiert (Abb. 2.8):

- dem Leitsegment (L)
- dem variablen Segment (V)
- dem Joining-Segment (J)
- dem konstanten Segment (C)

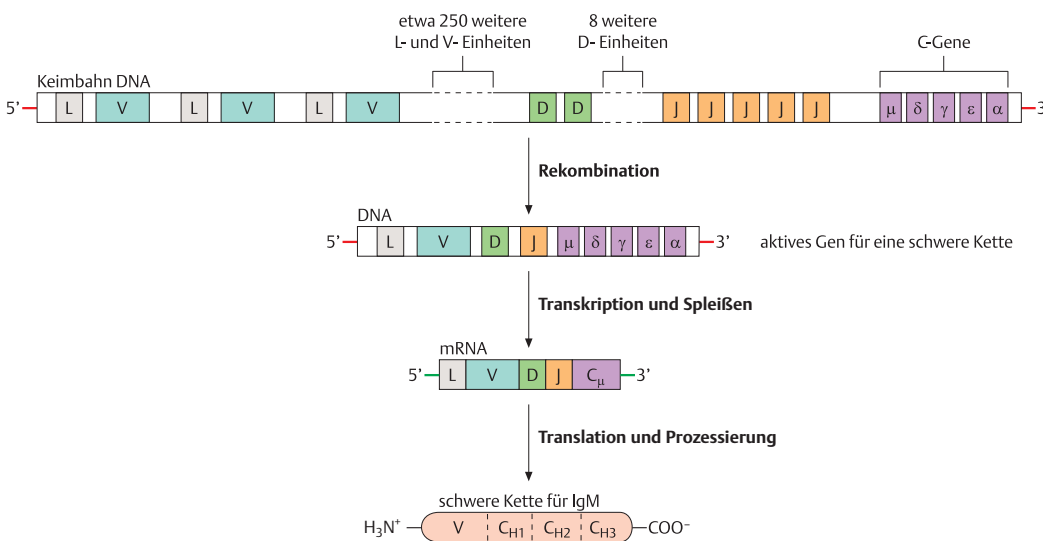
Dabei codieren L-, V- und J-Segment den variablen Teil der Ketten, während der konstante Teil vom C-Segment codiert wird. Die einzelnen Segmente sind auf der DNA hintereinander angeordnet: Auf etwa 150 Tandems aus L- und V-Einheiten folgen in einem bestimmten Abstand fünf dicht beieinander liegende J-Segmente und noch weiter stromabwärts ein einziges C-Segment (Abb. 2.8).

Während der Differenzierung der Lymphozyten findet eine **somatische Rekombination** innerhalb dieser Exons statt. Das Ergebnis ist, dass auf der DNA jeweils ein L-, V-, J- und C-Segment hintereinanderliegen; die dazwischenliegenden DNA-Abschnitte werden herausgeschnitten. Durch Transkription und Spleißen (S.56) entsteht aus dieser DNA eine mRNA, die eine einzelne leichte Kette codiert. Nach der Translation (S.61) wird das L-Peptid (codiert durch das L-Segment) abgespalten und es entsteht die leichte Kette eines Immunglobulins.

Auch die **schweren Ketten** entstehen durch somatische Rekombination (Abb. 2.9). Dabei gibt es 2 Unterschiede zu den leichten Ketten:



**Abb. 2.8 Entstehung einer leichten Kette durch somatische Rekombination.** (Zur Erklärung siehe Text.)



**Abb. 2.9 Entstehung der schweren Kette eines IgM-Moleküls.**