

Die Antigenrezeptoren der B und T-Lymphozyten

Immunologie Vorlesung

Zoltán Pócs, PhD
Semmelweis Universität
Institut für Genetik, Zell- und Immunbiologie



Gliederung

Was sind die Antigenrezeptoren der T- und B-Zellen?

Was genau erkennen diese Antigenrezeptoren?

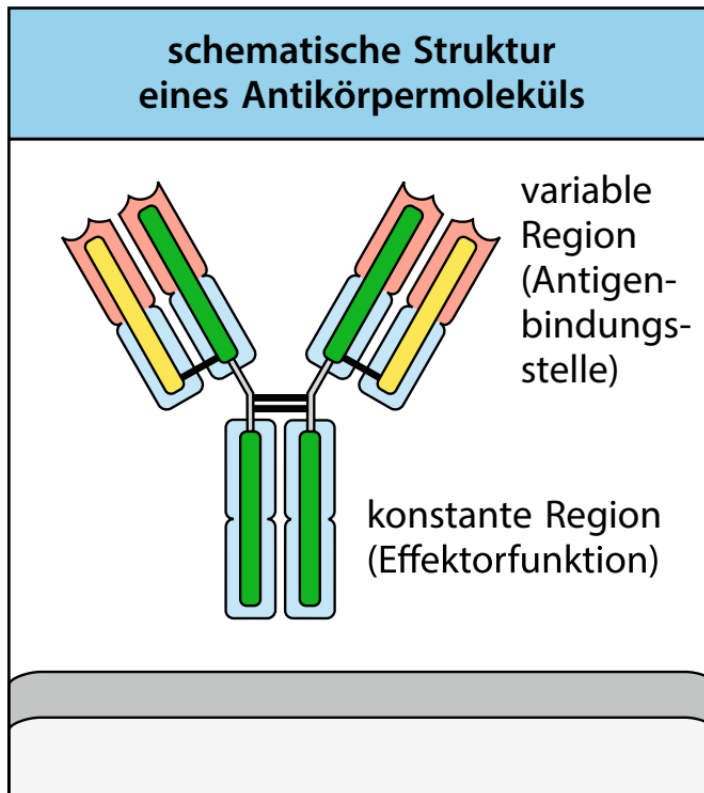
**Der Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion
der Ag Rezeptoren**

**Wie können die Ag Rezeptoren so viele verschiedene
Antigene erkennen?**

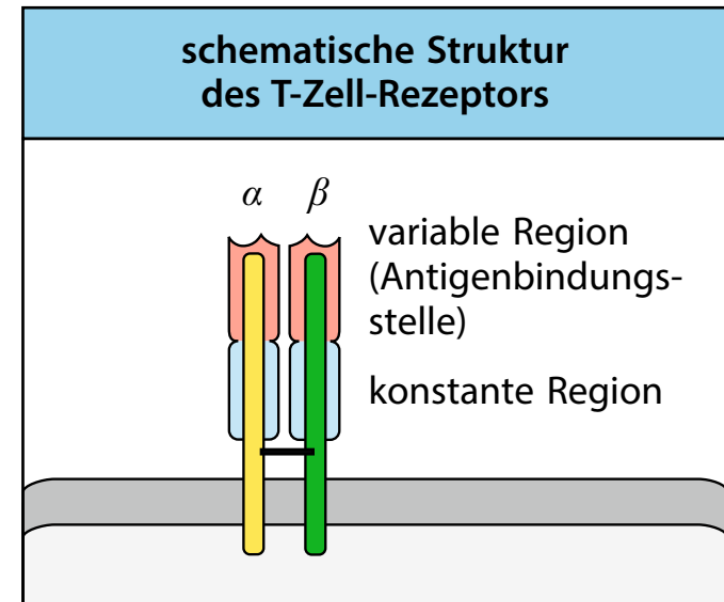
**Was löst die Aktivierung der Antigenrezeptoren in der
T- und B-Zelle aus?**

Grundlagen der adaptiven Immunität I:
Antigenrezeptoren der B- und T-Zellen bieten eine
hochspezifische Erkennung von molekularen
Feinstrukturen

B-Lymphozyt



T-Lymphozyt



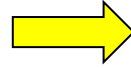
Vielfältige, hochspezifische
Antigenrezeptoren sind für das adaptive
Immunsystem charakteristisch
(Gesamtheit: Rezeptor-Repertoire)

Antigenrezeptoren des adaptiven Immunsystems



B-Lymphozyt

**B-Zell-Rezeptor
(BZR, BCR)**

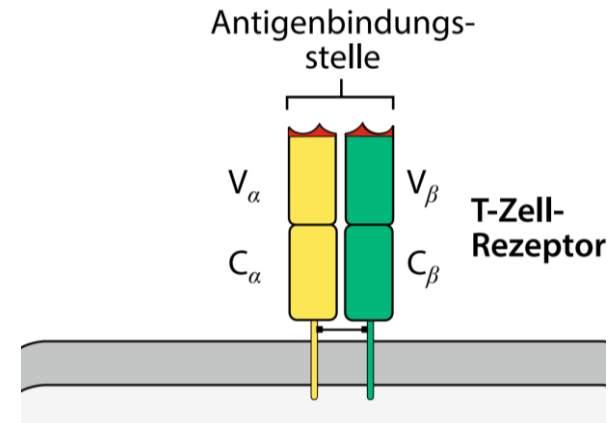
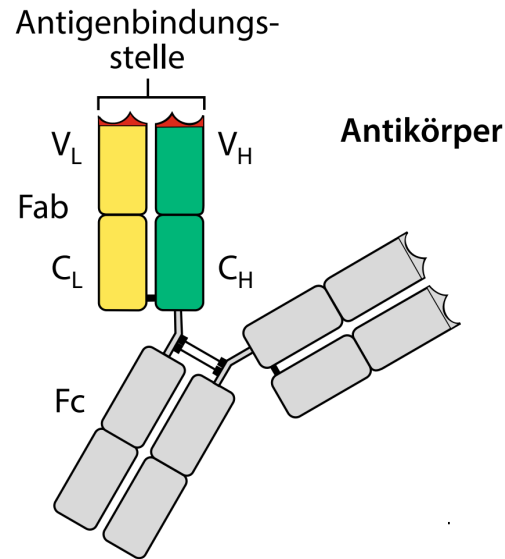
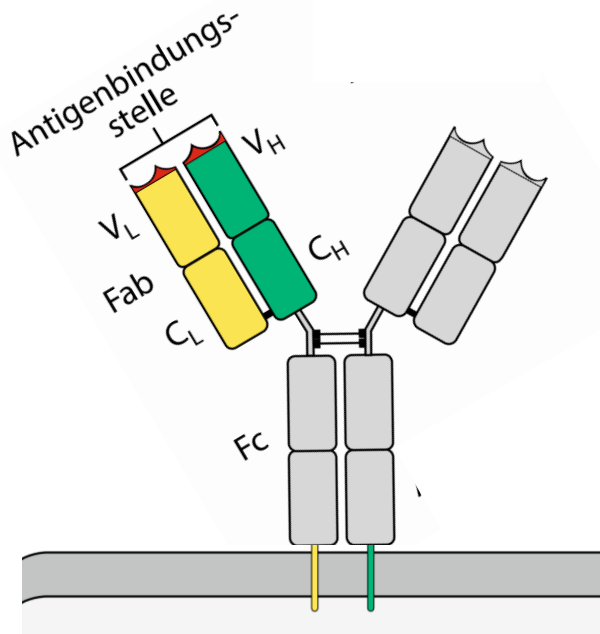


Plasmazelle

Antikörper

T-Lymphozyt

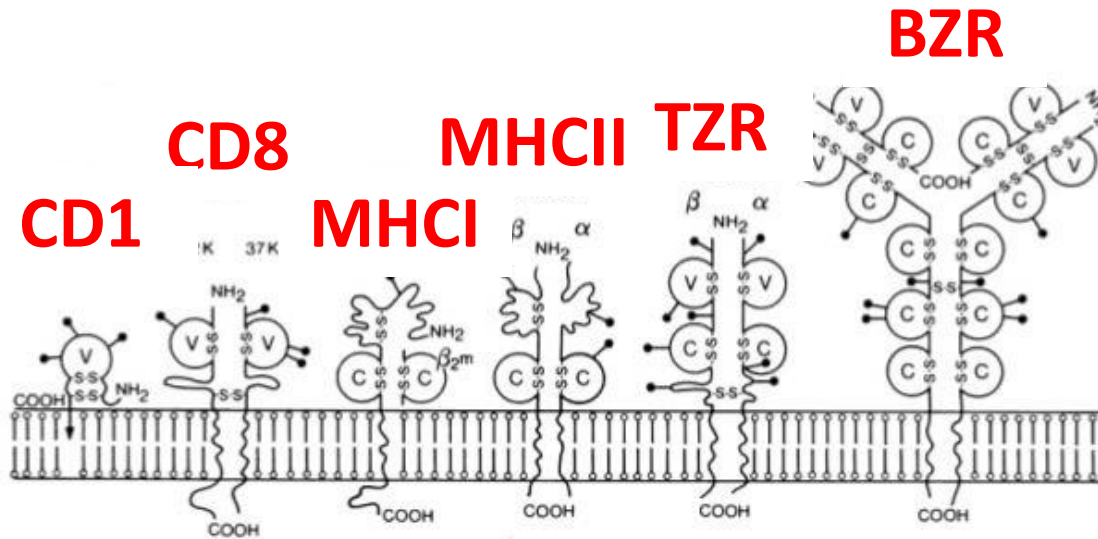
**T-Zell-Rezeptor
(TCR, TZR)**



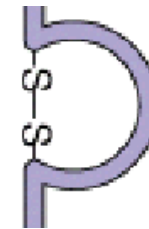
B-Zellen entwickeln sowohl membranständige, als auch sezernierte Antigenrezeptoren; die BZR und die Antikörper. T-Zellen dagegen haben nur membranständige Antigenrezeptoren: die TZR.

Warum sind die Antigenrezeptoren als Immunglobuline bezeichnet?

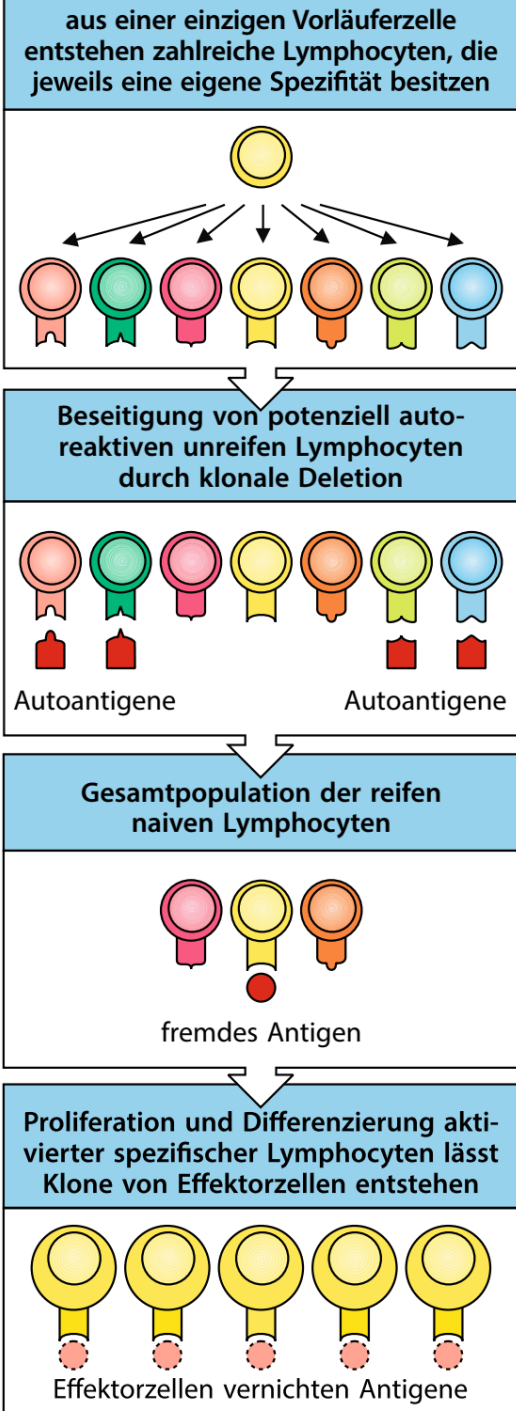
BCR, TCR und andere strukturell ähnliche Moleküle gehören zu der **Immunglobulin Superfamilie**



Die Immunglobulin (Ig) Domäne



Die Ig Domäne ist ein grundlegender Baustein in vielen Molekülen des Immunsystems. Eine globuläre Struktur aus ca. 110 Aminosäuren, mit einer Disulfidbrücke



Grundlagen der adaptiven Immunität II:

Antigenrezeptoren sind **klonal**: jeder Lymphozyt Klon besitzt **einen einzigen Rezeptortyp** mit einer ganz bestimmten Spezifität

Das Immunsystem selektiert den passenden Klon für ein gewisses Antigen in mehreren Schritten: dies ist die

Klonale Selektion

Forderungen der klonalen Selektion der Lymphozyten

jeder Lymphocyt trägt einen einzigen Rezeptortyp von einmaliger Spezifität

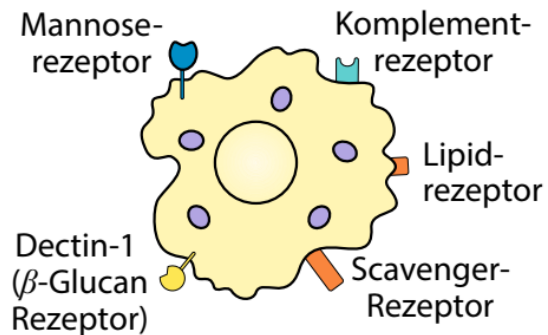
Lymphocyten mit Rezeptoren für ubiquitäre körpereigene Moleküle werden bereits während einer frühen Entwicklungsphase der Lymphocyten beseitigt und sind deshalb im Repertoire der reifen Zellen nicht mehr enthalten

die Wechselwirkung zwischen einem fremden Molekül und einem Rezeptor, der dieses Molekül mit großer Affinität bindet, aktiviert den entsprechenden Lymphocyten

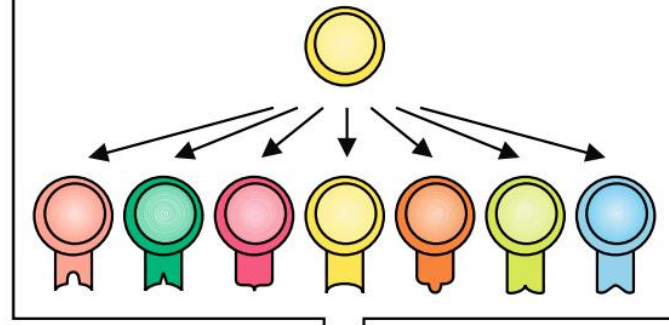
die ausdifferenzierten Effektorzellen, die von einem aktivierten Lymphocyten abstammen, tragen Rezeptoren von derselben Spezifität wie die Mutterzelle

Unterschiede zwischen Mustererkennungsrezeptoren und Antigenrezeptoren

Makrophagen besitzen phagozytotische Rezeptoren, die Mikroorganismen und ihre Bestandteile binden



aus einer einzigen Vorläuferzelle entstehen zahlreiche Lymphocyten, die jeweils eine eigene Spezifität besitzen



- Nicht klonal
- Eine Zelle exprimiert mehrere verschiedene Rezeptoren
- Erkennung von molekularen Mustern

- Klonal
- Eine Zelle (ein Klon) exprimiert einen einzigen Rezeptortyp
- Erkennung von molekularen Feinstrukturen

Gliederung

Was sind die Antigenrezeptoren der T- und B-Zellen?

Was genau erkennen diese Antigenrezeptoren?

**Der Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion
der Ag Rezeptoren**

**Wie können die Ag Rezeptoren so viele verschiedene
Antigene erkennen?**

**Was löst die Aktivierung der Antigenrezeptoren in der
T- und B-Zelle aus?**

Antigenerkennung durch die BZR/AKs:



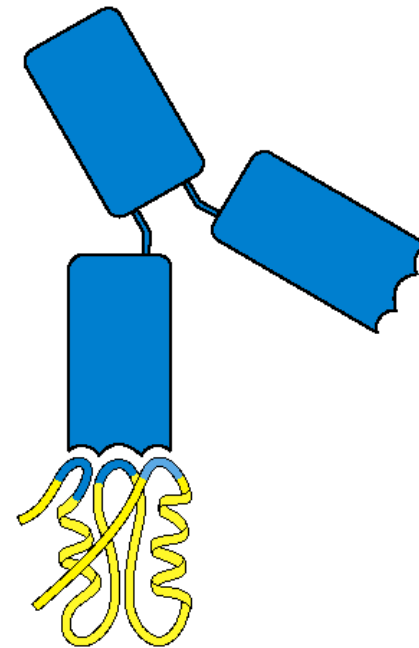
Was wird erkannt? Womit wird es erkannt?

BZR und Antikörper erkennen räumlich zugängliche Epitope von nativen Antigenen

Native Antigene: Antigen im seinem natürlichen Zustand.

Keine Prozessierung, keine Modifizierung, keine Ag-Präsentierung

Antikörper binden an Epitope, die an der Oberfläche der Antigene liegen

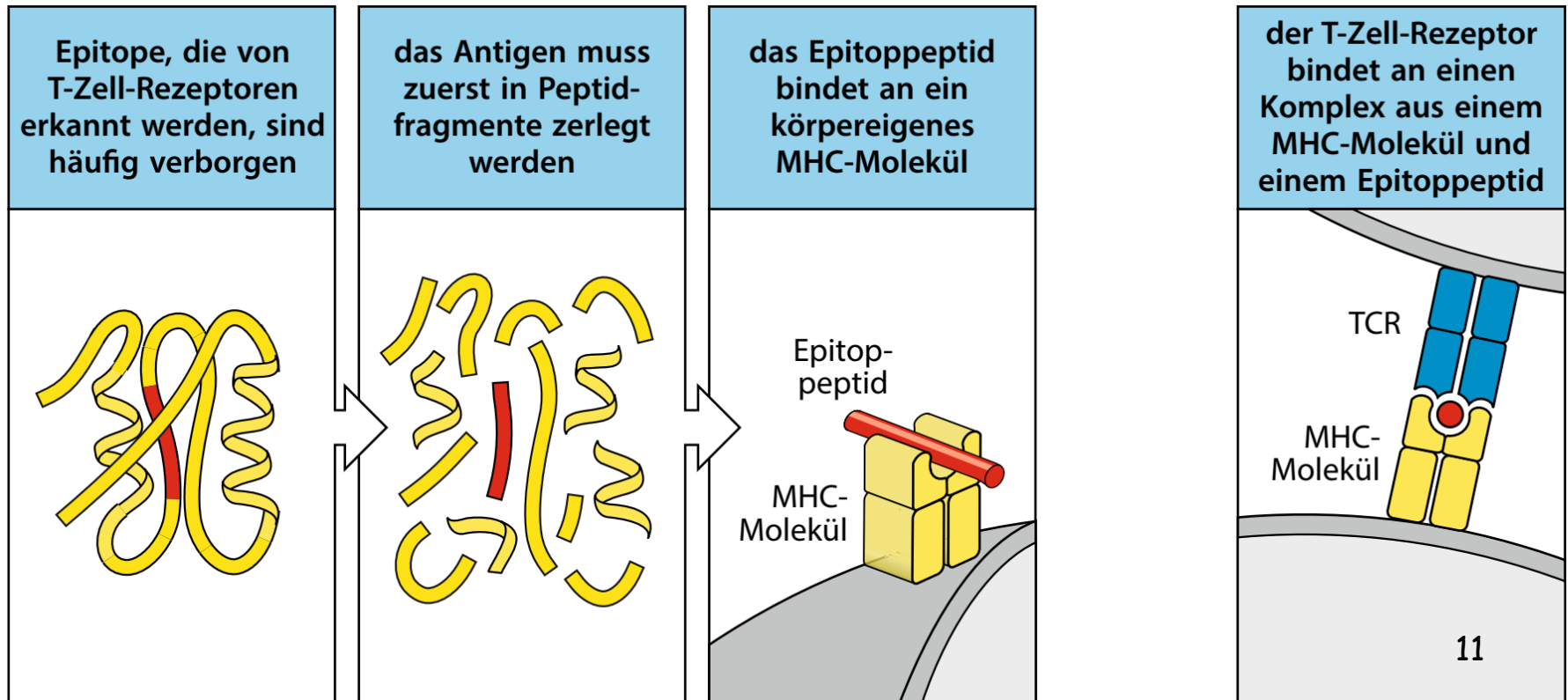


Antigenerkennung durch die TZR:



Was wird erkannt? Womit wird es erkannt?

TZR erkennt (oft versteckte) Epitopen von prozessierten Antigenen, die zuerst zerlegt werden, und danach mithilfe von MHC Molekülen für sie präsentiert werden



Antigenerkennung durch die Antigenrezeptoren

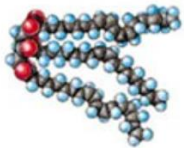
Was wird erkannt? Womit wird es erkannt?

BZR/AK erkennen
**Protein-, Zucker-, Lipid-,
und selbst Nukleinsäure-
Antigene**

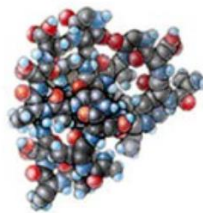
TZR erkennt nur
Protein-Antigene



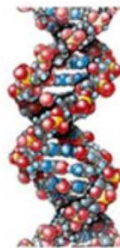
Carbohydrate
(starch)



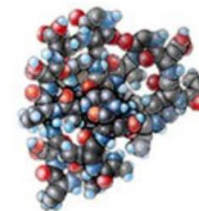
Lipid
(triacylglycerol)



Protein
(enzyme)



Nucleic acid
(DNA)



Protein
(enzyme)

**Grund: andere Antigene kann
man mit MHC nicht präsentieren**

Gliederung

Was sind die Antigenrezeptoren der T- und B-Zellen?

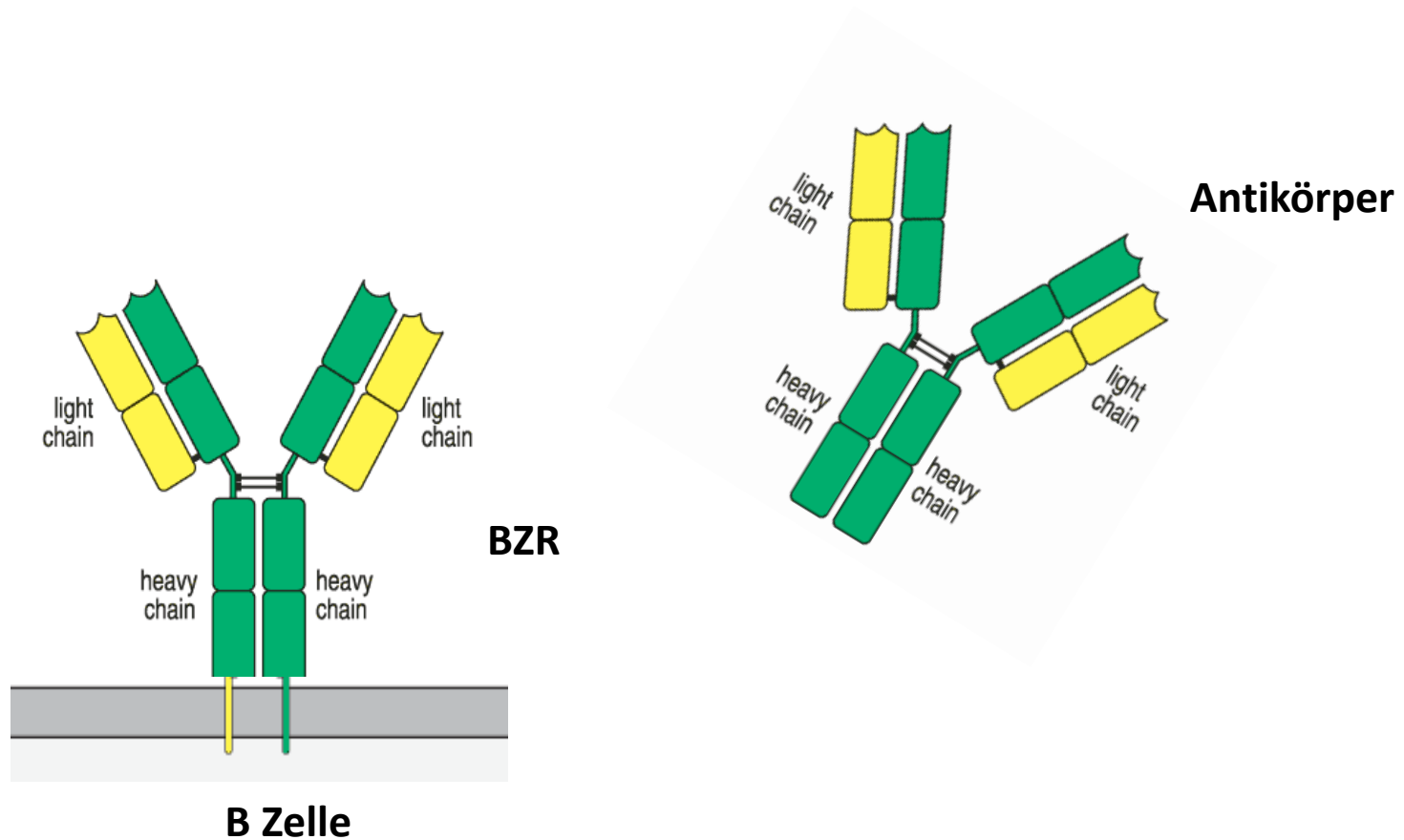
Was genau erkennen diese Antigenrezeptoren?

**Der Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion
der Ag Rezeptoren**

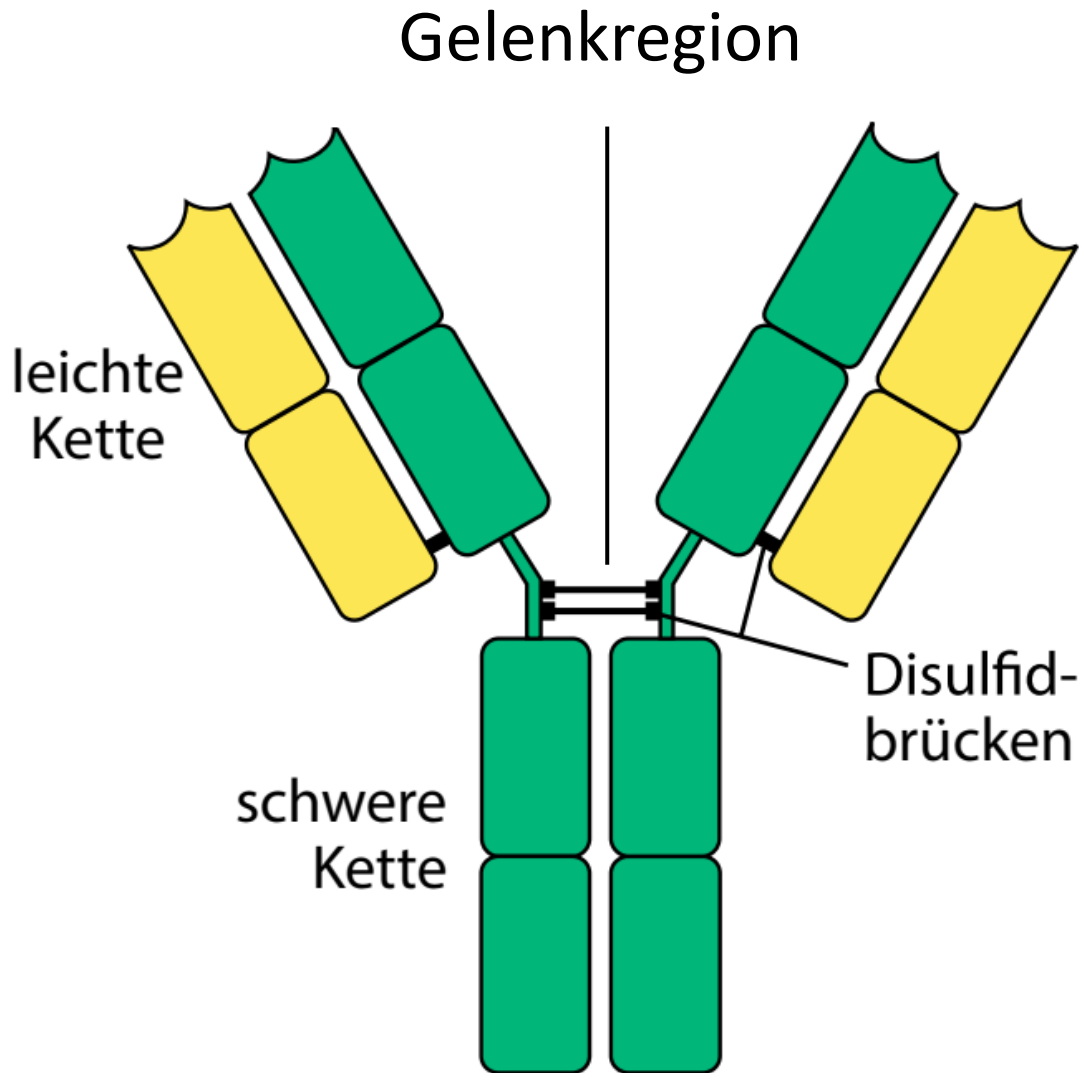
**Wie können die Ag Rezeptoren so viele verschiedene
Antigene erkennen?**

**Was löst die Aktivierung der Antigenrezeptoren in der
T- und B-Zelle aus?**

BZR und Antikörper der B Zellen



Die Proteinketten der Immunglobuline

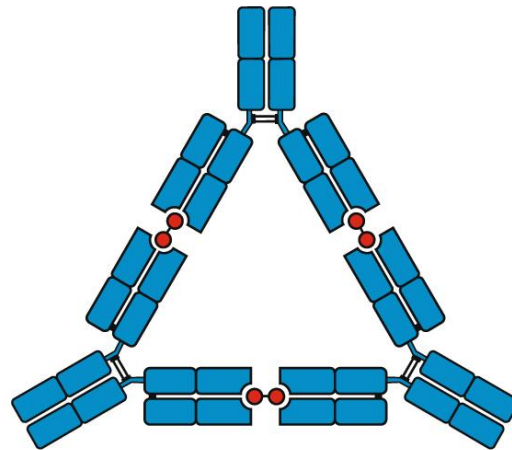


Durch die Gelenkregion ist das Antikörpermolekül für die Bindung vieler Antigene ausreichend beweglich

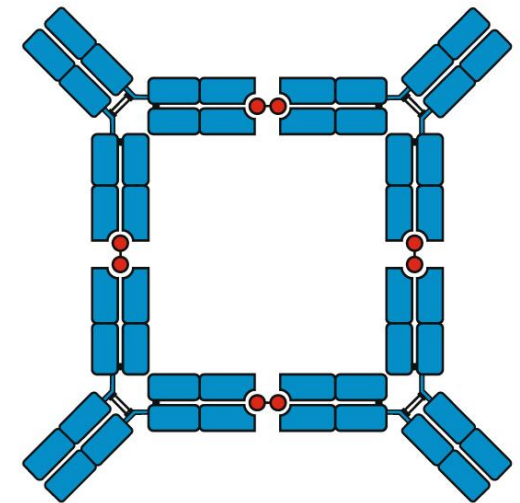
mikroskopische Aufnahme ($\times 300.000$)



Winkel zwischen den Armen 60°

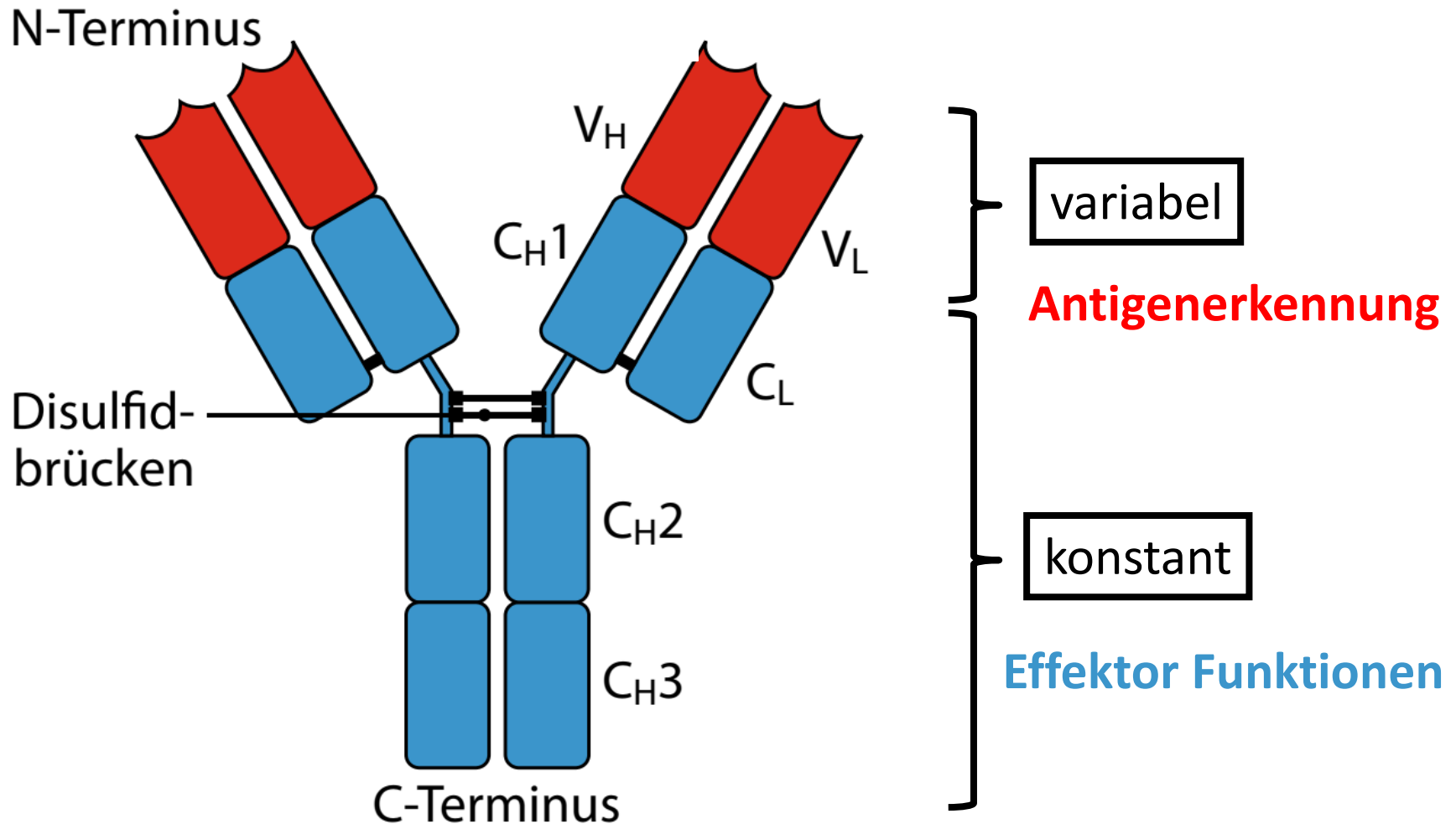


Winkel zwischen den Armen 90°



Aus: Murphy, Weaver, *Janeway Immunologie*, 9. Aufl., © Springer-Verlag GmbH Deutschland 2018

Die Proteindomänen und die funktionelle Aufteilung der Immunglobulinmoleküle



Die funktionelle Struktur der Immunglobuline

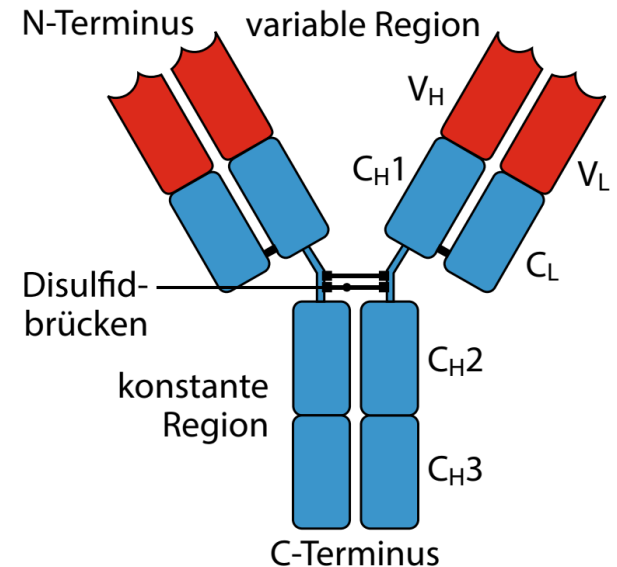
Zwei Funktionen innerhalb des Ig Moleküls - strukturell getrennt

1) Antigenbindender Teil: VARIABLE REGION
bindet die Epitope des Antigens

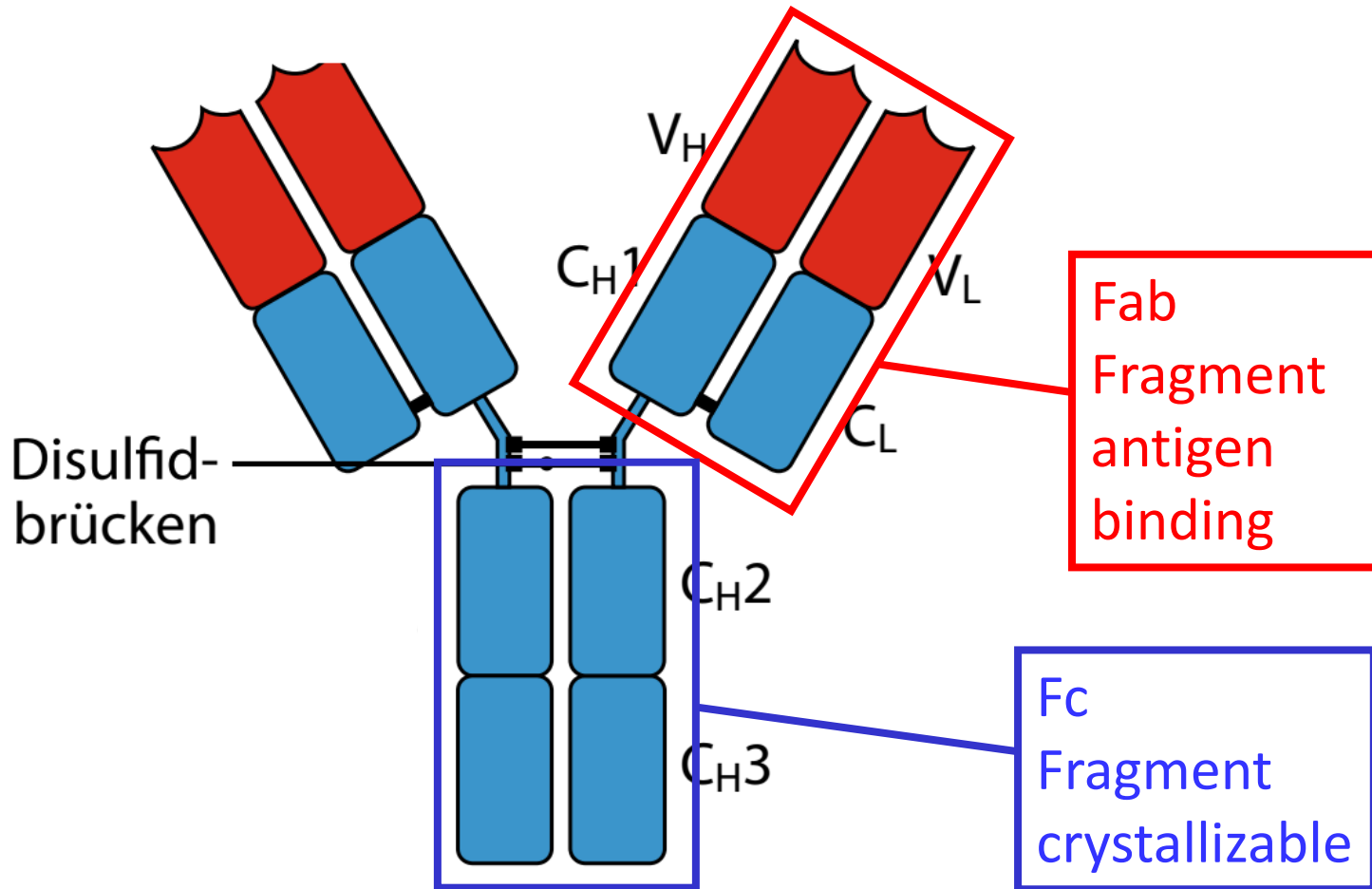
2) Effektorischer Teil: KONSTANTE REGION

Auslösen der Effektormechanismen:

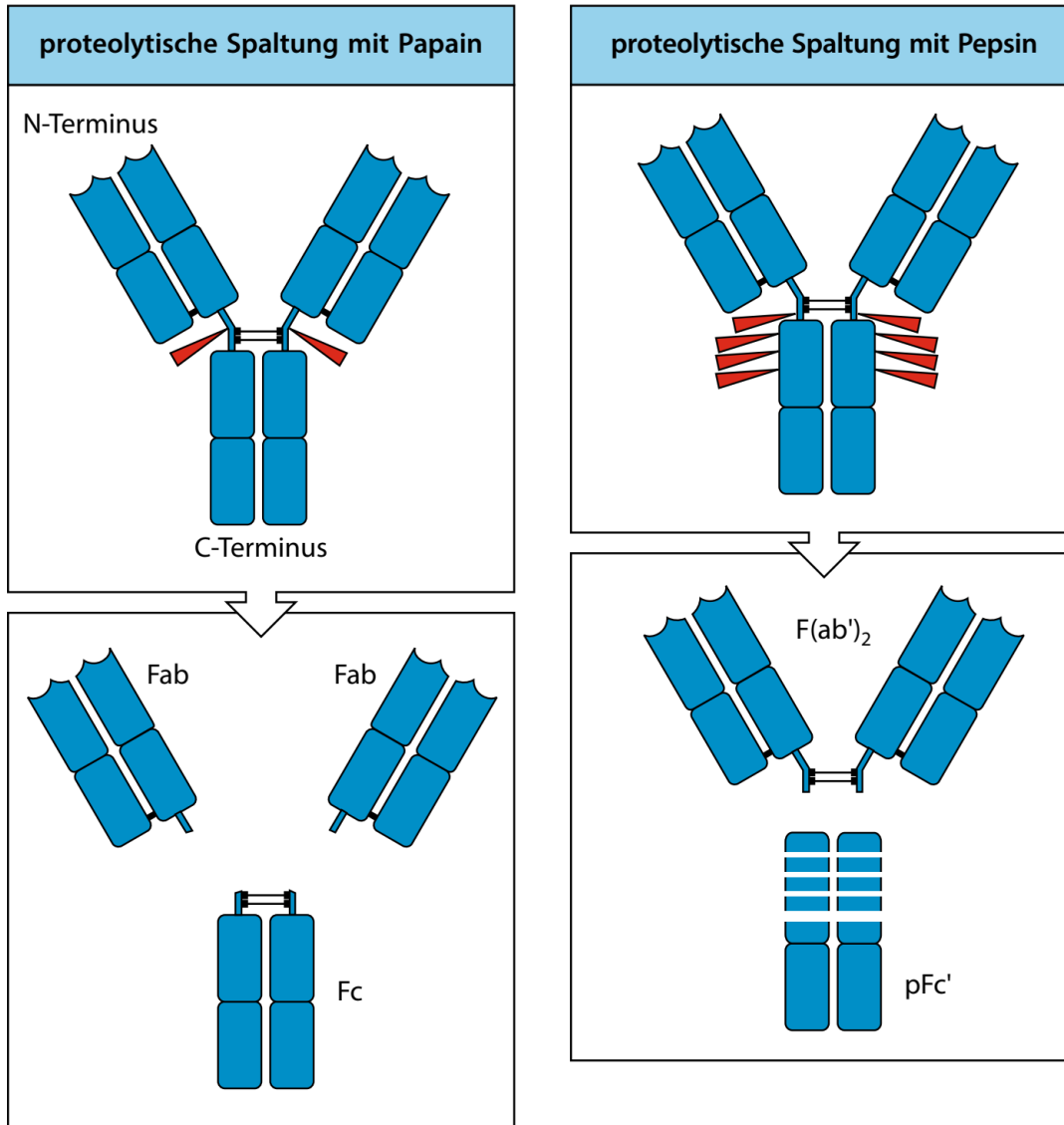
- i) Komplementaktivierung
- ii) ADCC: Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität (NK Zellen, eosinophile Granulozyten)
- iii) Opsonisierung → Fc Rezeptoren
- iv) Aktivierung von Immunzellen (z.B. Degranulation von Mastzellen)
- v) Inhibierung von Immunzellen (B-Zellen)



Die proteolytischen Fragmente der Immunglobulinmoleküle



Die proteolytische Spaltstruktur der Immunglobulinmoleküle



Proteolytische Spaltung mit Papain/Pepsin erfolgt in der Natur nicht.

Künstliche Spaltung mit Papain/Pepsin ist aber oft durchgeführt für

- diagnostische Zwecke
- therapeutische Zwecke

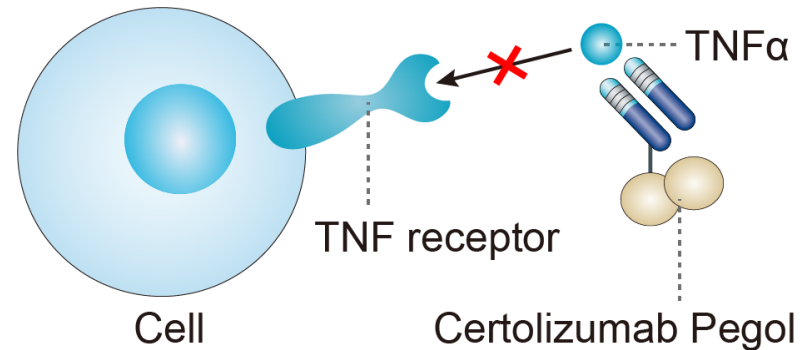
Details siehe in den Praktika, später.

Klinische Relevanz – Fab Antikörper

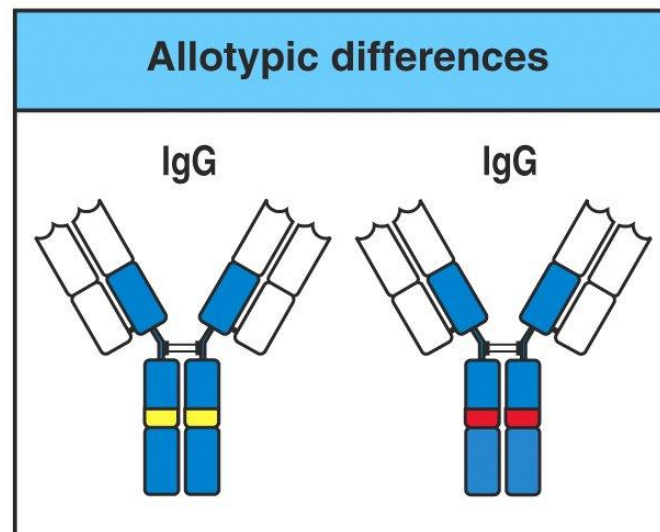
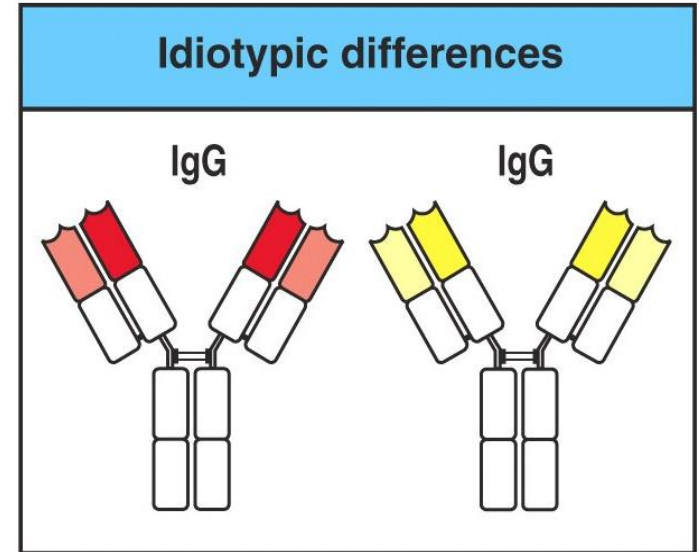
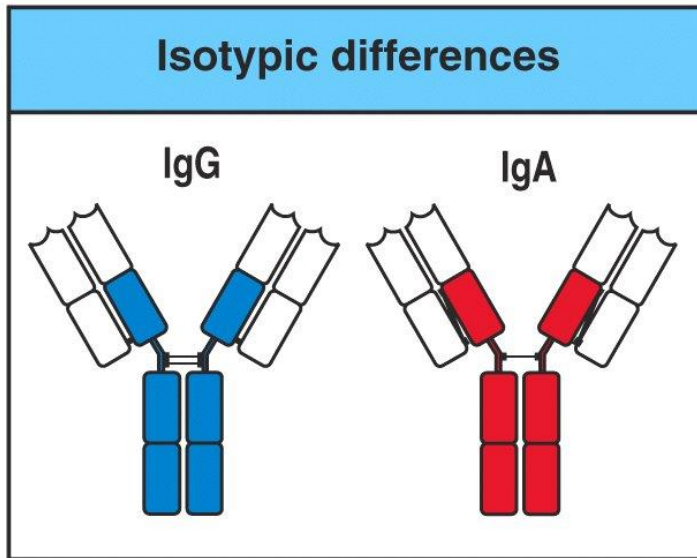
In einigen Immun-therapien verwendet man nur die Fab Fragmente statt ganze Antikörper.

In der Therapie der rheumatoiden Arthritis, Cimzia (certolizumab pegol) ist z.B. ein monoklonaler Fab Fragment, welcher das Entzündungszytokin TNF α im Körper der Patienten binden kann.

Durch die Bindung wird TNF α neutralisiert, und die Entzündung eingeschränkt. (siehe Praktika)



Typen der Immunglobulinmoleküle



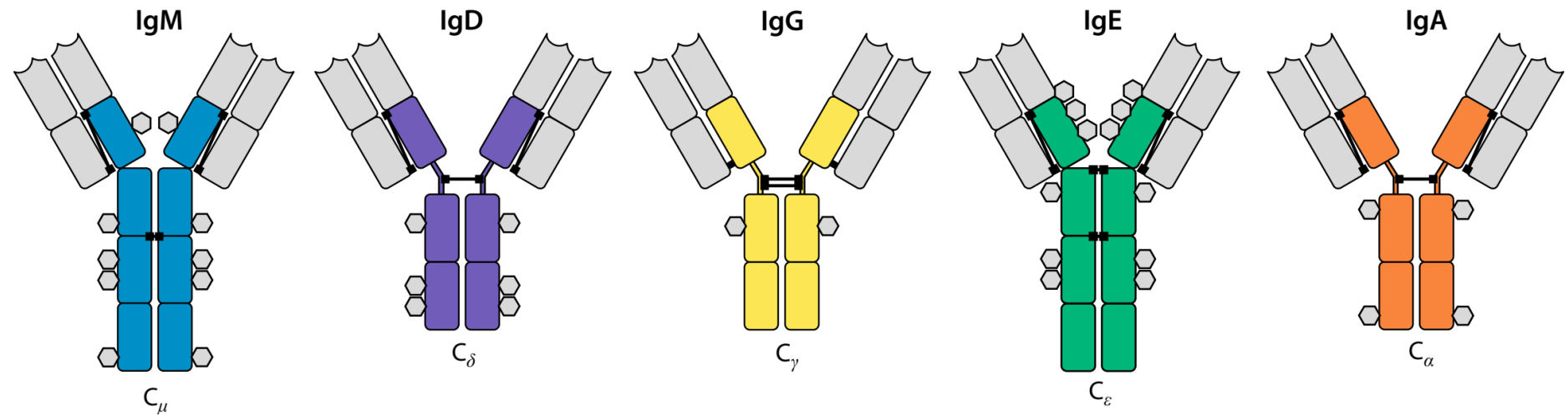
Isotypen:

Unterschiede zwischen den verschiedenen C-Regionen der einzelnen **Ig-Klassen**: IgM, IgG₁₋₄, IgA₁₋₂, IgE, IgD

Idiotypen: Unterschiede in den Epitopen der V-Regionen der einzelnen Immunglobulin **Klonen**

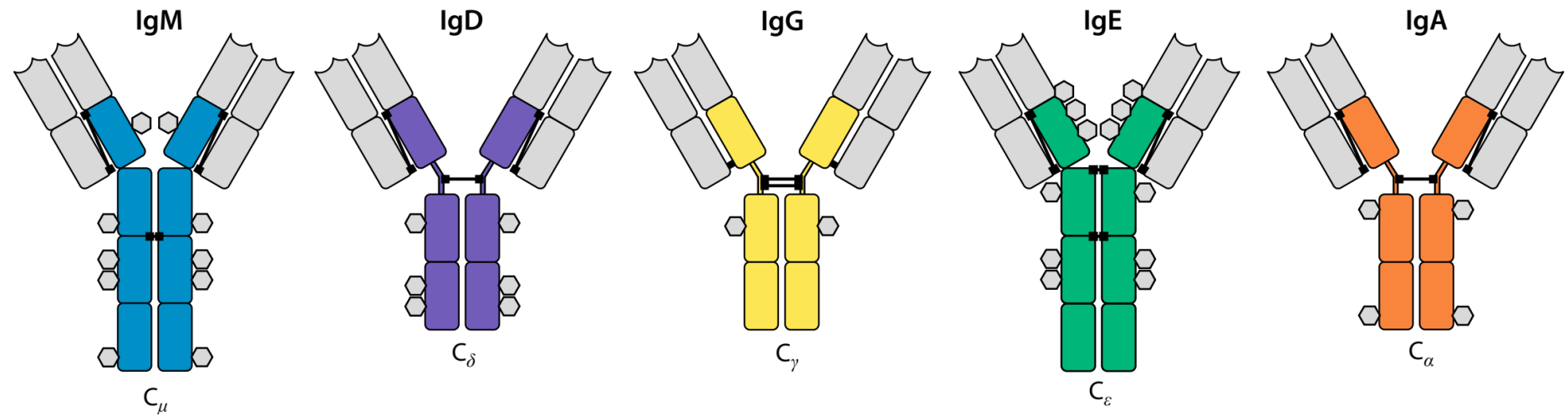
Allotypen: Unterschiede in den C Genen von unterschiedlichen **Individuen**

Isotypen (Klassen) der Immunglobulinmoleküle



- Die 5 Immunglobulin-Isotypen unterscheiden sich in den konstanten Regionen der H-Ketten
- IgE und IgM Moleküle beinhalten 4 konstante Domänen (CH₁-CH₄) in der H Kette anstatt 3 (CH₁-CH₃)
- Die 5 Isotypen lösen dadurch unterschiedliche Effektormechanismen im Immunsystem aus

Isotypen (Klassen) der Immunglobulinmoleküle



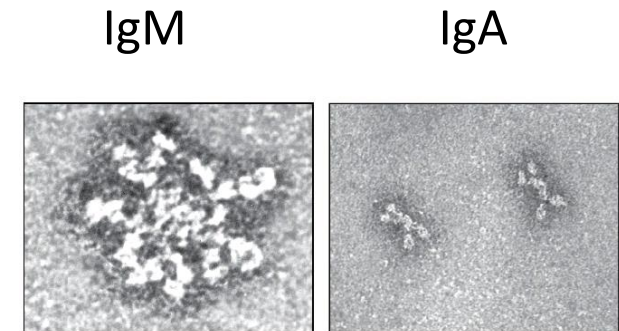
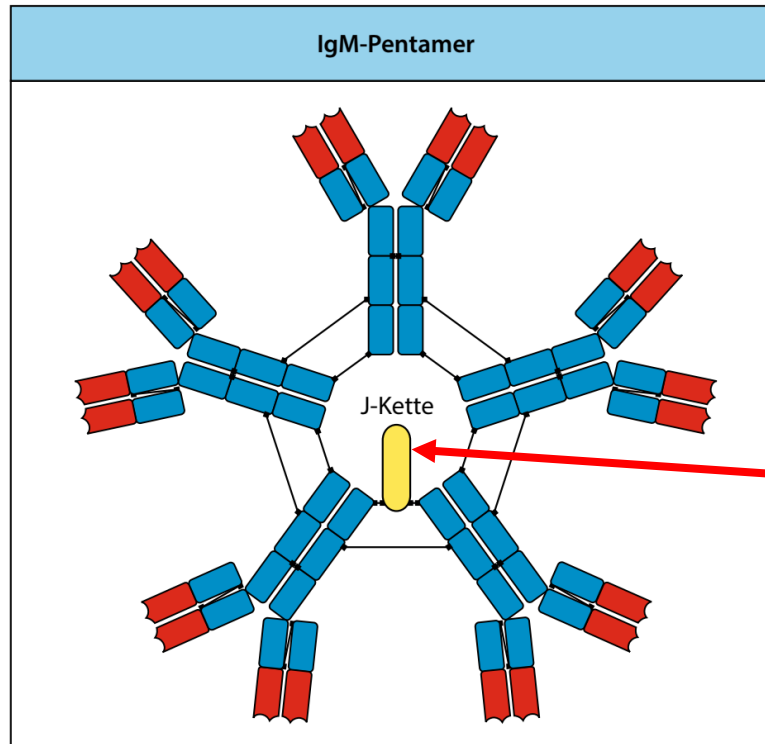
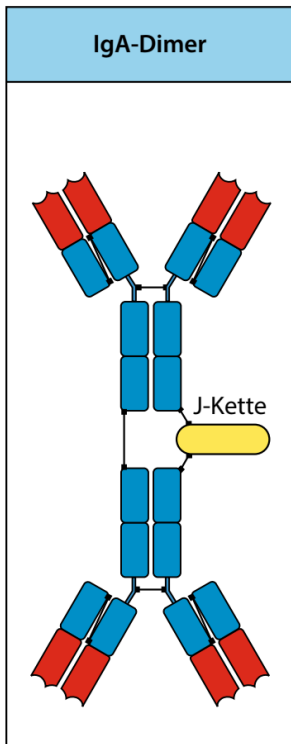
Unterschiedliche Effektormechanismen der sezernierten Immunglobuline:

IgM	IgD	IgG	IgE	IgA
Dominant in akuten Infektionen	Funktion als Antikörper unklar	Dominant in chronischen und rezidivierenden Infektionen	Dominant in Allergien und Wurminfektionen	Dominant in Schleimhaut-Infektionen

Monomere und polymere Isotypen (Klassen)

IgM und IgA Antikörper werden mit einer J-Kette assoziiert, und können mit derer Hilfe Antikörper-Polymere bilden

IgG, D, E, :	Monomere (immer)	H_2L_2
IgM	Pentamere (immer)	$(H_2L_2)_5$
IgA	Dimere (hauptsächlich)	$(H_2L_2)_2$



J-Kette:
(unabhängiges Protein,
wird zusätzlich
hingefügt)

Gliederung

Was sind die Antigenrezeptoren der T- und B-Zellen?

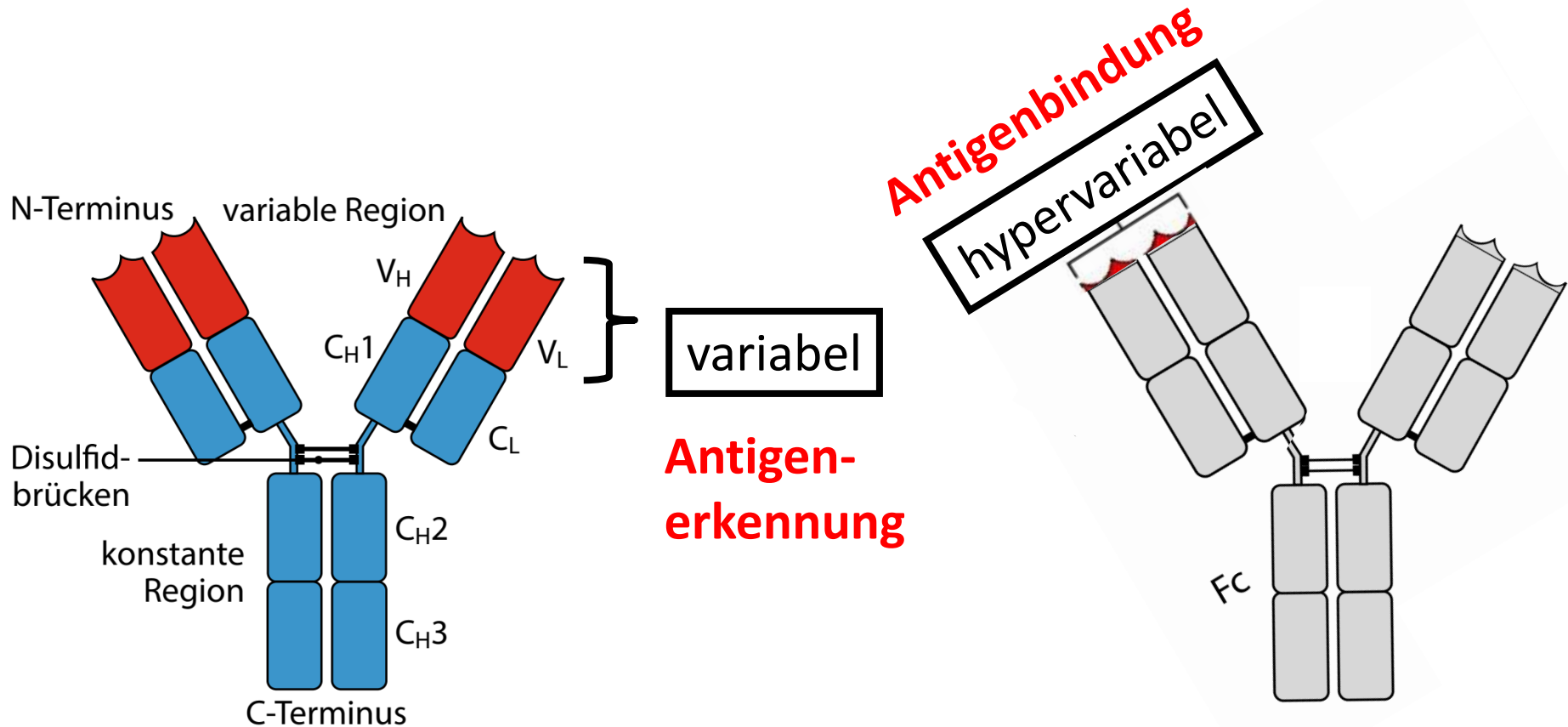
Was genau erkennen diese Antigenrezeptoren?

**Der Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion
der Ag Rezeptoren**

**Wie können die Ag Rezeptoren so viele verschiedene
Antigene erkennen?**

**Was löst die Aktivierung der Antigenrezeptoren in der
T- und B-Zelle aus?**

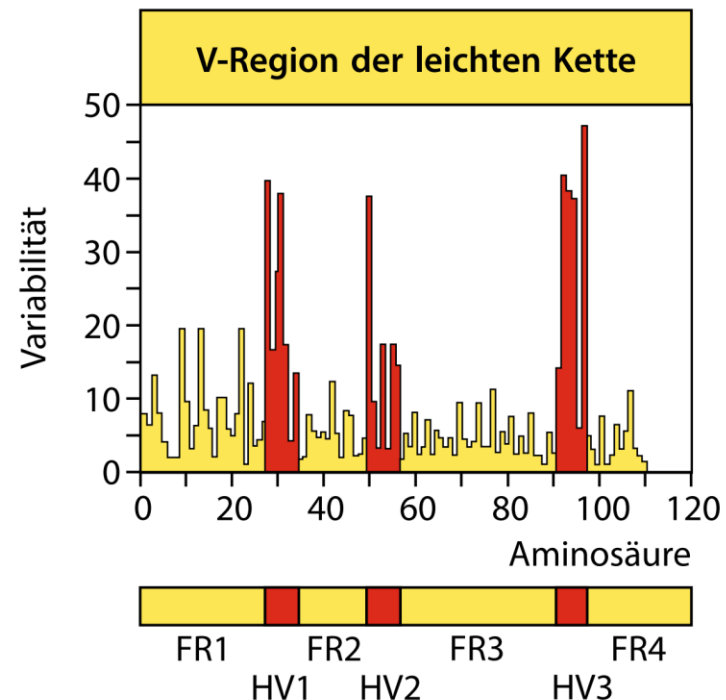
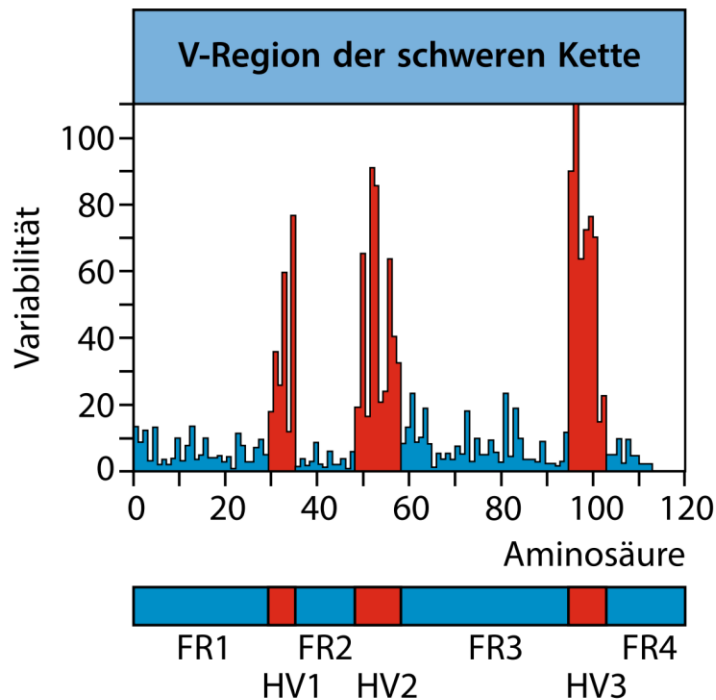
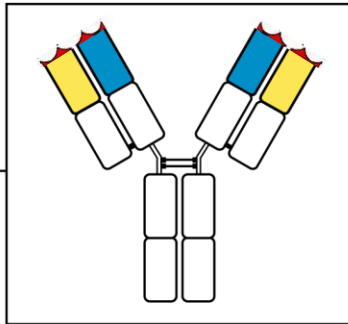
Spezifische Bindung der verschiedenen Antigene geschieht auf einer kleinen Oberfläche des variablen Teils



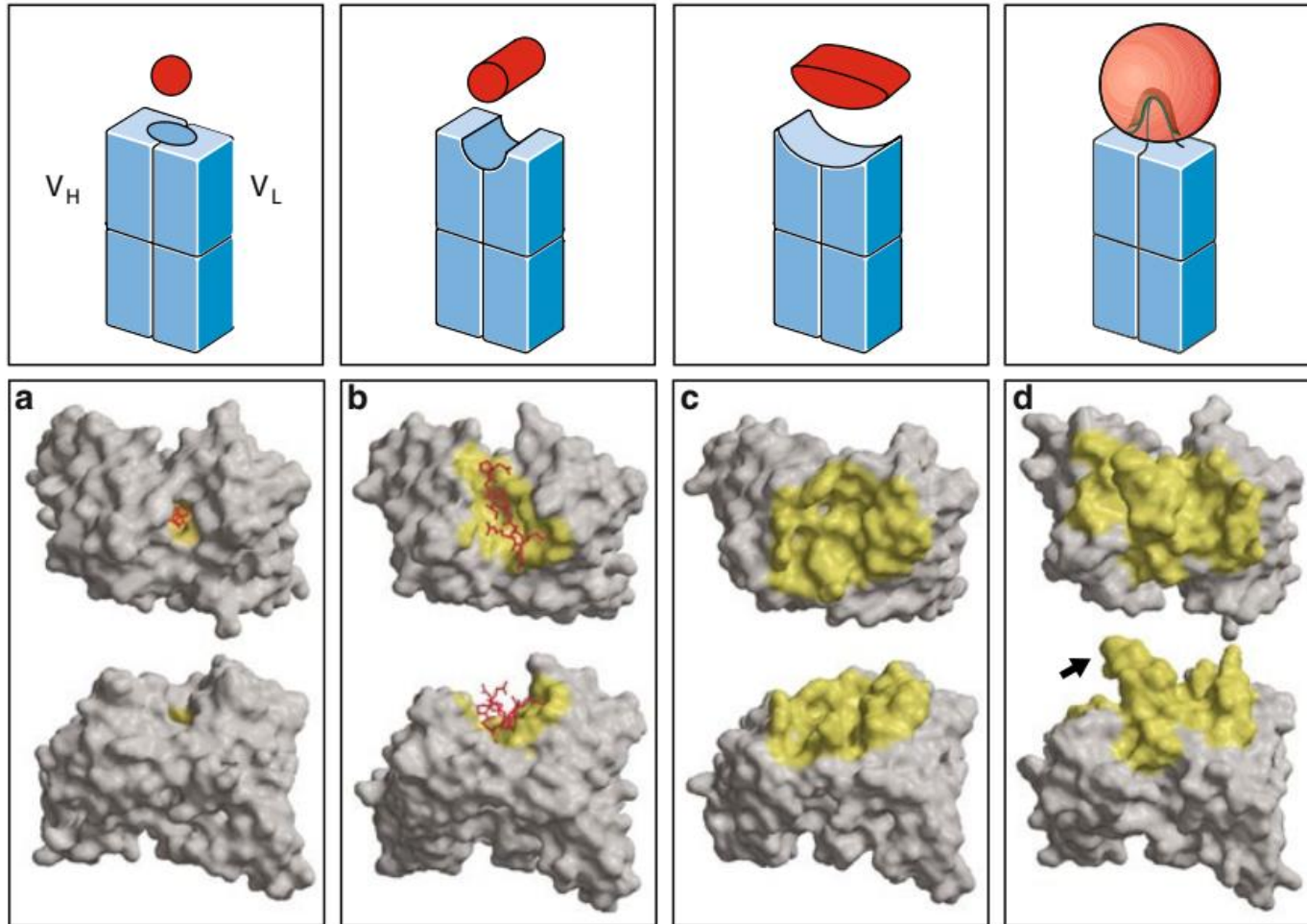
Spezifität ist bestimmt durch 6 sog. hypervariablen Stellen (jeweils 3-3 pro leichte bzw. schwere Kette)

FR 1-4: Gerüstregionen

HV 1-3: hypervariable Regionen(HV) oder
Komplementarität-bestimmende Regionen (CDR)



Die Oberfläche der Antigenbindestelle entspricht dem Negativbild des Epitopes – hochspezifische Bindung



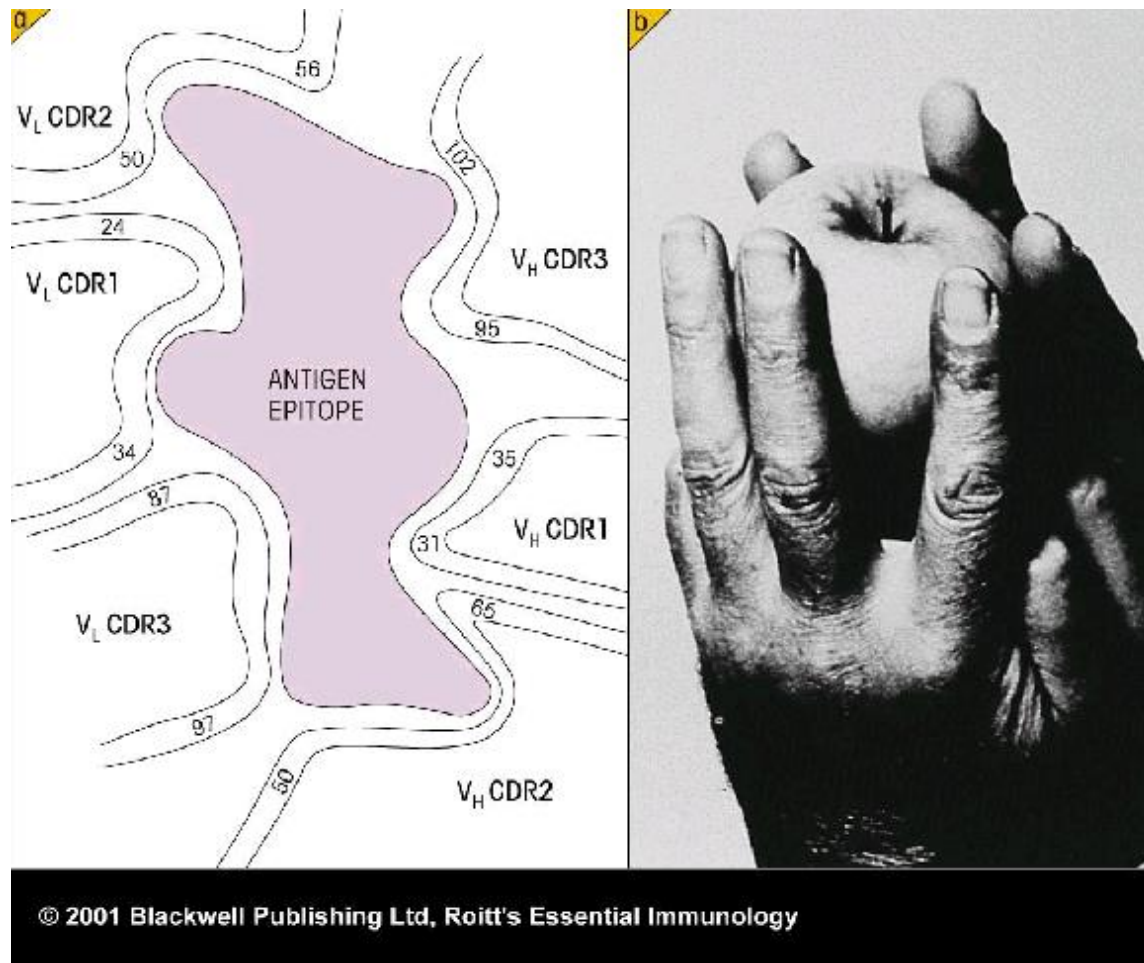
Die Bindungsstelle ist **strukturell** komplementär mit dem gebundenen Antigen (Spezifität)

Die Oberfläche der Antigenbindestelle entspricht dem Negativbild des Epitopes – hochspezifische Bindung

nichtkovalente Kräfte	Ursache	
elektrostatische Kräfte	Anziehung zwischen entgegengesetzten Ladungen	$-\overset{\oplus}{\text{NH}}_3 \quad \overset{\ominus}{\text{OOC}}-$
Wasserstoffbrücken	gemeinsames Wasserstoffatom zwischen elektronegativen Atomen	$\begin{array}{c} \diagup \text{N} - \text{H} - - \text{O} = \text{C} \diagdown \\ \delta^- \quad \delta^+ \quad \delta^- \end{array}$
Van-der-Waals-Kräfte	Fluktuationen in den Elektronenwolken von Molekülen führen zur entgegengesetzten Polarisierung benachbarter Atome	
hydrophobe Kräfte	die Wechselwirkung hydrophober Gruppen mit Wasser ist ungünstig, sodass sich diese Gruppen zusammenlagern und Wassermoleküle ausschließen; an der Anziehung sind auch Van-der-Waals-Kräfte beteiligt	

Die Bindungsstelle ist auch **chemisch** komplementär mit dem gebundenen Antigen (Spezifität)

Die Bindung der Antigene an die Antigenbindungsstelle



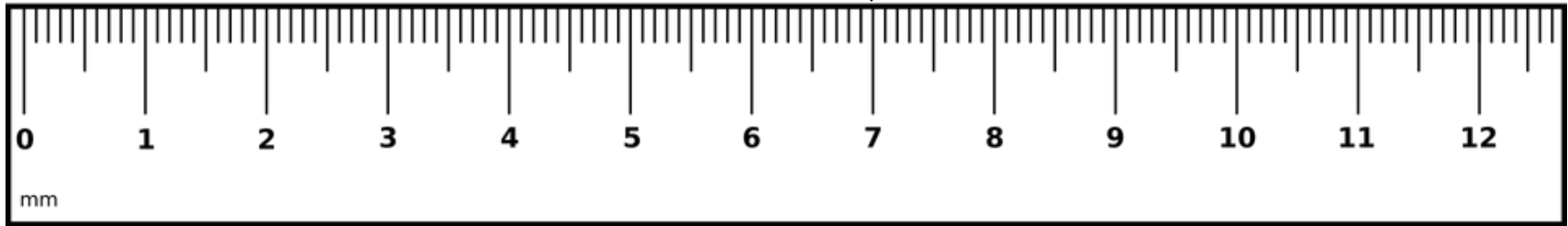
Die CDR-Regionen der Bindungsstelle umfassen die gebundenen Antigene.

Unser Immunsystem trifft während eines Lebens an
eine **grosse Anzahl verschiedener Antigene**

Wenn die Theorie der **klonalen Selektion** wahr ist,
dann sollte unser Immunsystem wenigstens
genausoviele verschiedene Ag-Rezeptoren
entwickeln können. Ist das so?

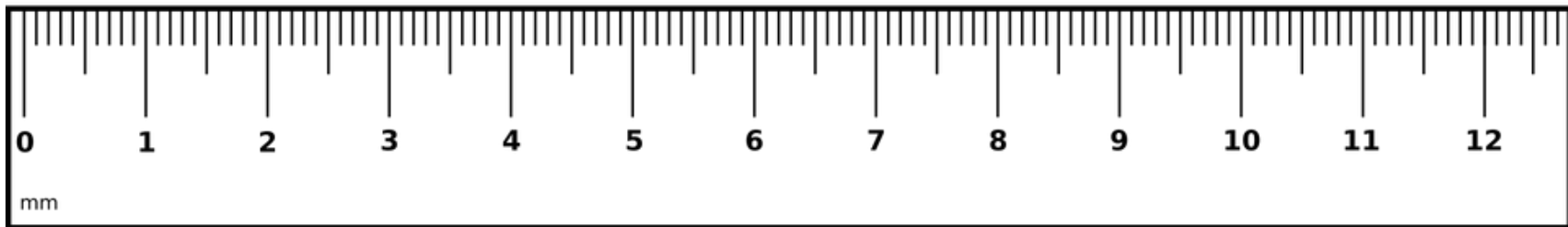
Wieviele ($10^?$) Fremdantigene sieht ein Mensch in einem Menschenleben?

Antigene/Leben
ca. 10^7 (Zehnmillion)



Wieviele ($10^?$) verschiedene B- und T-Zell Rezeptoren kann das Immunsystem entwickeln?

BZR
ca. 5×10^{13} (Fünzigbillion)



TZR
ca. 10^{18} (Eintrillion)

Wie können die Lymphozyten so viele Antigenrezeptoren entwickeln?

In unserem Genom haben wir nur ungefähr 2×10^4 proteinkodierende Gene!

Wie können dann Lymphozyten bis zu 10^{18} Antigenrezeptor-Proteine entwickeln?

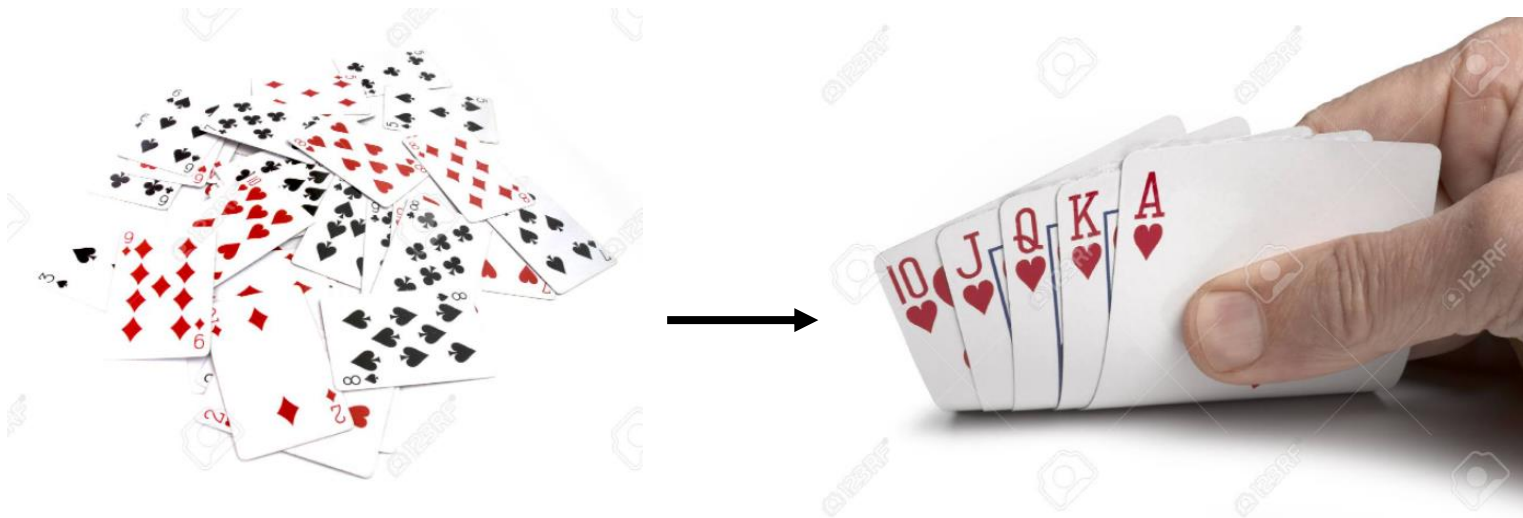
Lösung: die Lymphozyten dürfen, einzigartigweise unter körperlichen Zellen, ihre DNA ändern. Sie spielen Poker mit ihren Immunglobulin-Genen, als würden Sie aus Poker-Karten bestehen (!)

Dabei kombinieren sie ihre DNA, genauer ihre Immunglobulin-Gene, fast beliebig: diese einzigartige Prozedur ist die

Somatische Genumlagerung der Lymphozyten

Die Somatische Genumlagerung

Jeder Lymphozyt zieht, aus eine grosse Anzahl von Immunglobulin Gensegmenten (Karten),



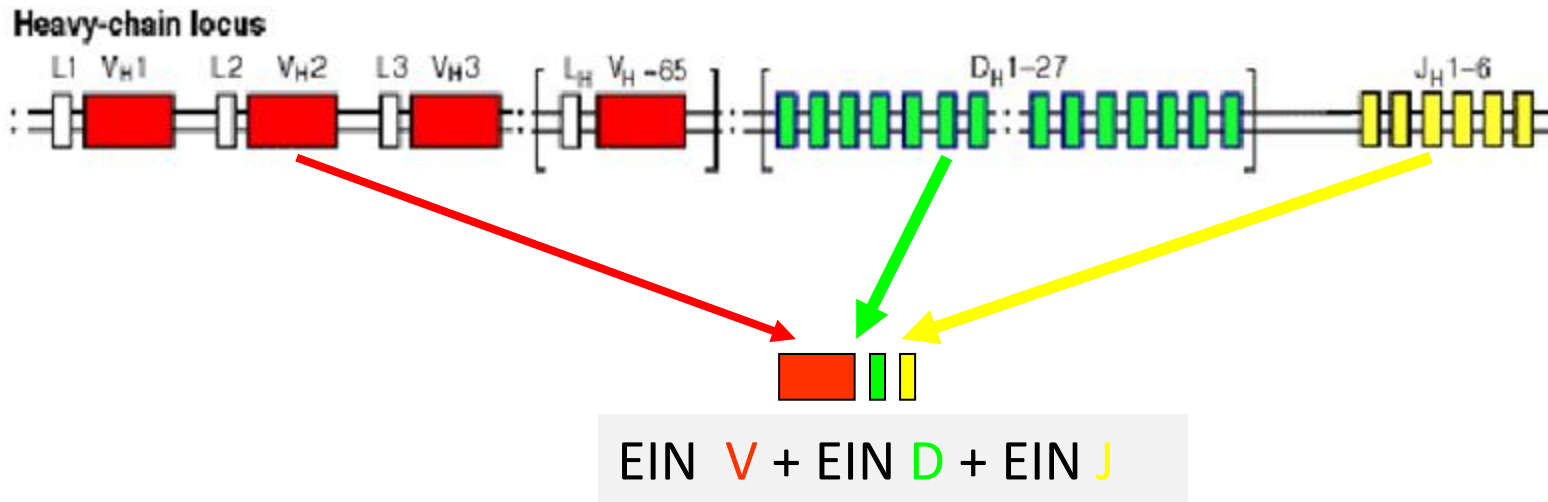
eine zufällige Kombination (Hand); diese bestimmt seinen speziellen, einzigartigen Antigenrezeptor

Das Schema der somatischen Genumlagerung



Gene der variablen Regionen werden aus **Gensegmenten** aufgebaut.

Die **Gensegmente** (Karten) für den variablen Teil des Rezeptors liegen in drei Gruppen (Deck) vor: es gibt ein Cluster von **V**, von **D** und von **J** Gensegmenten.



Während der Entwicklung der Lymphozyten wird aus jeder Gruppe ein Gensegment zufällig ausgewählt und irreversibel zu einem anderen ausgewählten Gensegment zugefügt (Pokerhand). Dies ergibt den Rezeptor.

Der Ablauf der somatischen Genumlagerung



Die Namen der Gen-segmente:

(L: leader)

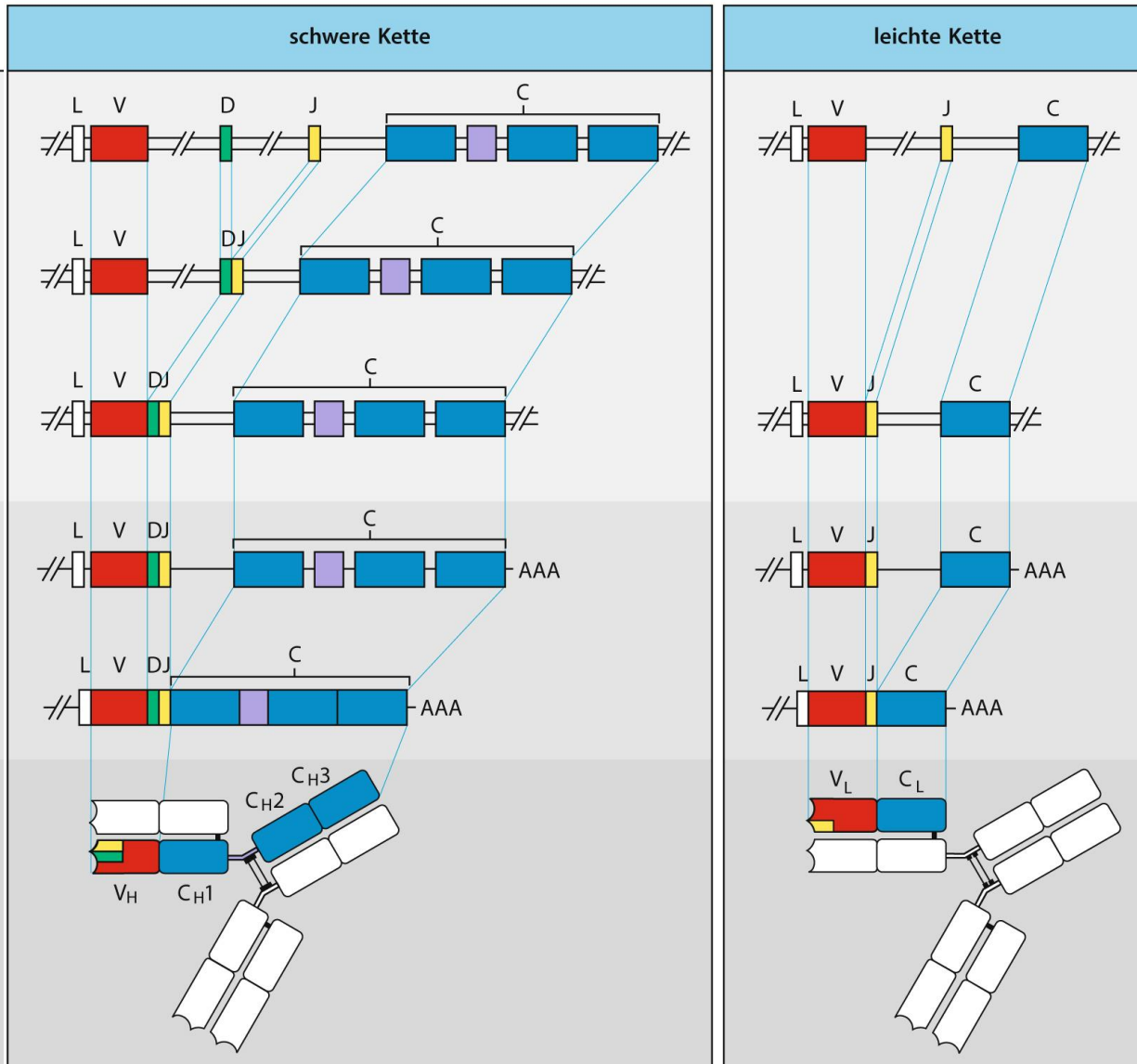
V: variable

D: diversity

J: joining

(C: constant)

Wichtiger unterschied:
Die leichten Ketten-Gene haben keine D-Segmente.



DNA

Keimbahn-DNA

somatische Rekombination

D-J-verknüpfte, umgeordnete DNA

somatische Rekombination

V-J- oder V-DJ-verknüpfte, umgeordnete DNA

Transkription

primäres RNA-Transkript

RNA

Spleißen

mRNA

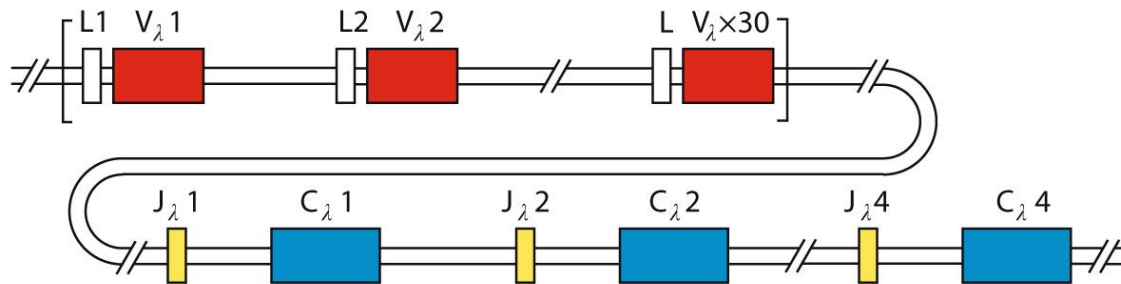
Translation

Protein

Polypeptidkette

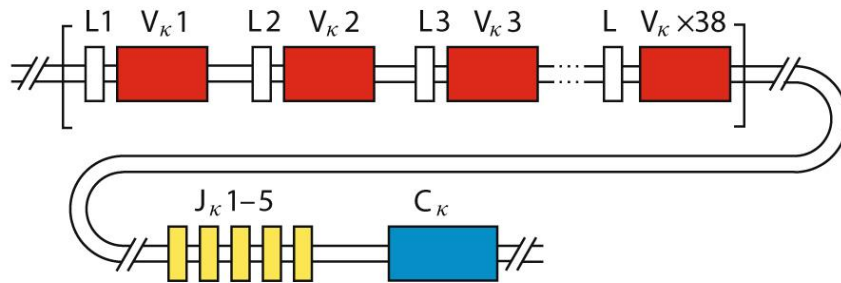
Die genomische Organisation der Immunglobulin-Gene

λ -Locus der leichten Kette



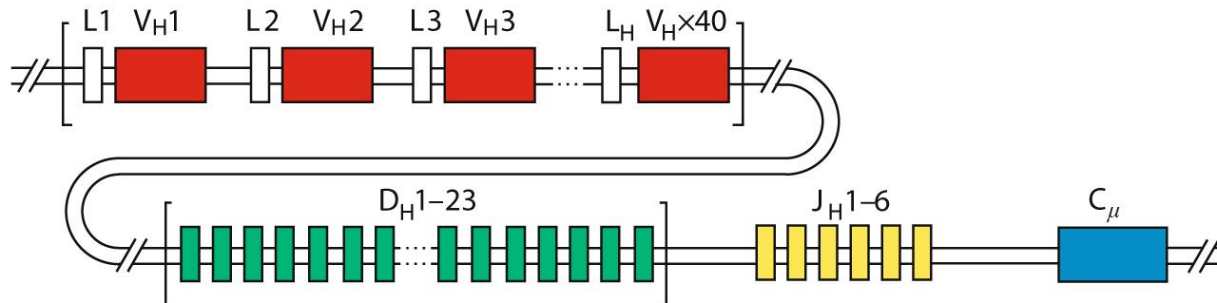
Chromosom 22

κ -Locus der leichten Kette



Chromosom 2

Locus der schweren Kette

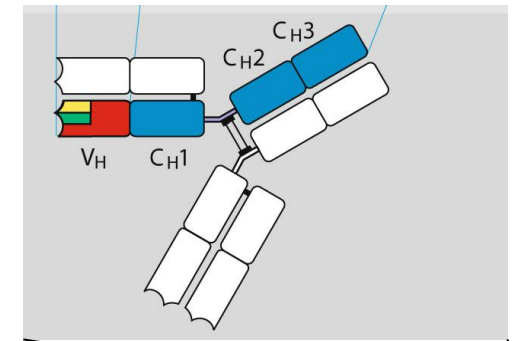


Chromosom 14

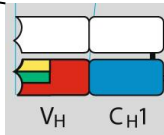
Die Anzahl funktioneller Gensegmente für die V-Region der leichten und schweren Kette

Zahl der funktionellen Gensegmente in den Immunglobulinloci des Menschen

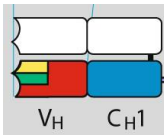
Segment	leichte Kette		schwere Kette
	κ	λ	H
Variabilität (V)	34–38	29–33	38–46
Vielfalt (D)	0	0	23
Verknüpfung (J)	5	4–5	6
konstant (C)	1	4–5	9



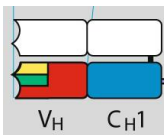
→ kodieren für Aminosäure ca. 1-95/100 der Variablen Region



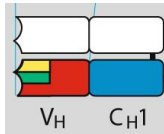
→ kodieren für Aminosäure ca. 96-101 der Variablen Region



→ kodieren für Aminosäure ca. 102-110 der Variablen Region



→ kodieren für die konstante Region



[Proc Natl Acad Sci U S A](#). 1976 Oct; 73(10): 3628–3632.

PMCID: PMC431171

Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions.

[N Hozumi](#) and [S Tonegawa](#)



Dr. Susumu Tonegawa

Picower Professor of Biology and Neuroscience

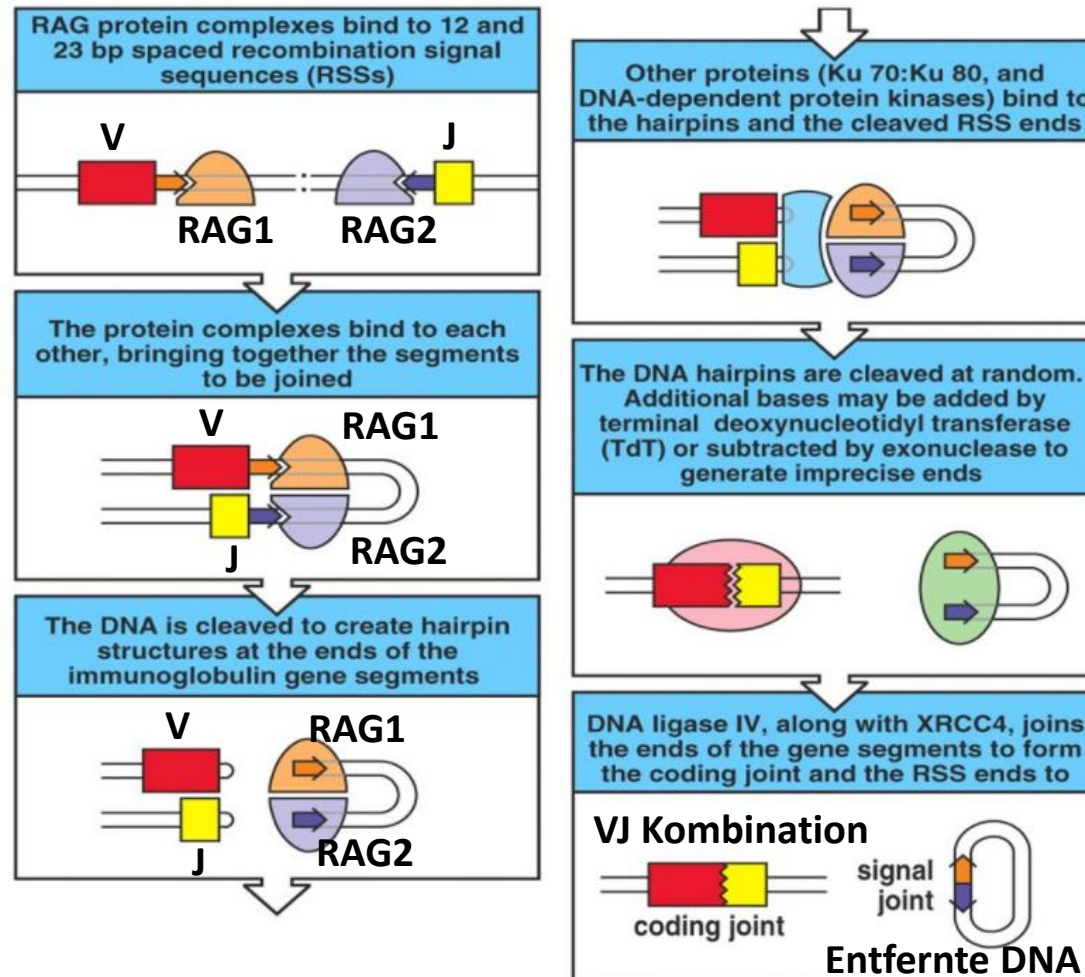
Director, RIKEN-MIT Center for Neural Circuit Genetics

Director, RIKEN Brain Science Institute



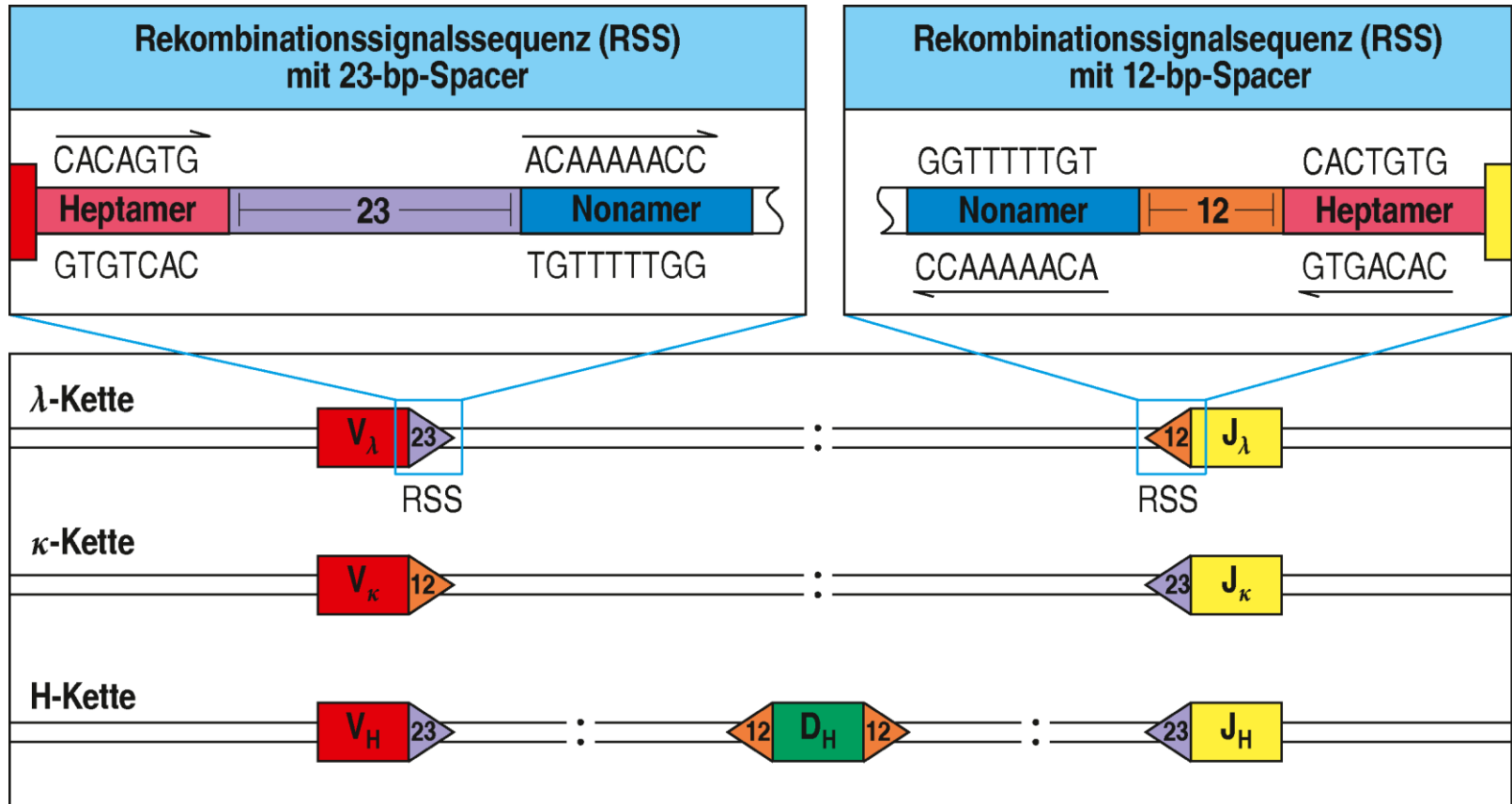
Die Enzyme der Genumlagerung: die RAG1/2 Proteine

Reifende Lymphozyten exprimieren zwei einzigartige DNA-Rekombinasen: **RAG1** und **RAG2**. RAG1/2 Proteine wählen zufällige Ig-**Gensegmente** (Pokerkarten) aus, schneiden alle überflüssige Ig-Gensegmente zwischen ihnen aus dem Genom raus, und ordnen die ausgewählten Segmente direkt nebeneinander.



RSS Sequenzen der 12/23 Prinzip leiten die RAG Proteine

Damit nur die Ig-**Gensegmente** (Pokerkarten) nebeneinander geordnet werden, und keine andere menschliche Gene geändert werden, sind die RAG1/2 Proteine mit einzigartigen **RSS Sequenzen** zu den Ig-Gensegmenten geleitet.



Damit nur die korrekten Ig-**Gensegmente** (Pokerkarten) nebeneinander geordnet werden, muss eine 23bp-RSS-Spacer zu einer 12bp-RSS-Spacer geordnet werden.

Klinische Relevanz – RAG1/2

Gendefekte in den RAG-Genen können die Umlagerung der TZR/BZR Gene völlig unmöglich machen.

Ohne aktive TZR/BZR Proteine können jedoch keine T/ B Zellen entwickelt werden (siehe Vorlesung später):

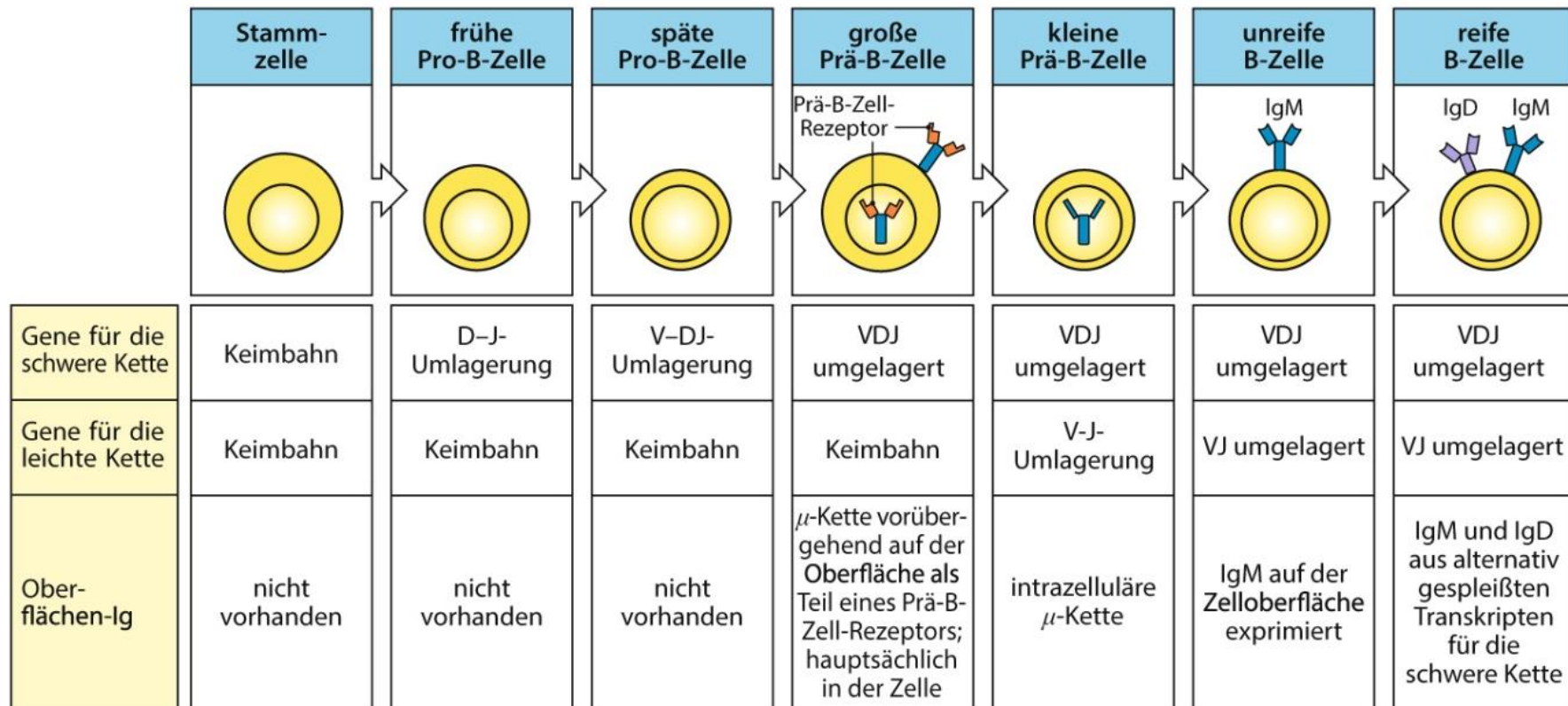


SCID entseht

Severe Combined Immunodeficiency: starker, lebensbedrohlicher Immundefekt bei Neugeborenen (siehe Vorlesung später)

Der Ablauf der somatischen Genumlagerung der B-Zellen (im Knochenmark)

1. Zuerst wird die schwere Kette umgelagert
2. als nächstes wird ein provisorisches B-Zell Rezeptor exprimiert
3. dann wird die leichte Kette umgelagert
4. und das fertige gebundene Immunglobulin erscheint auf der Plasmamembran

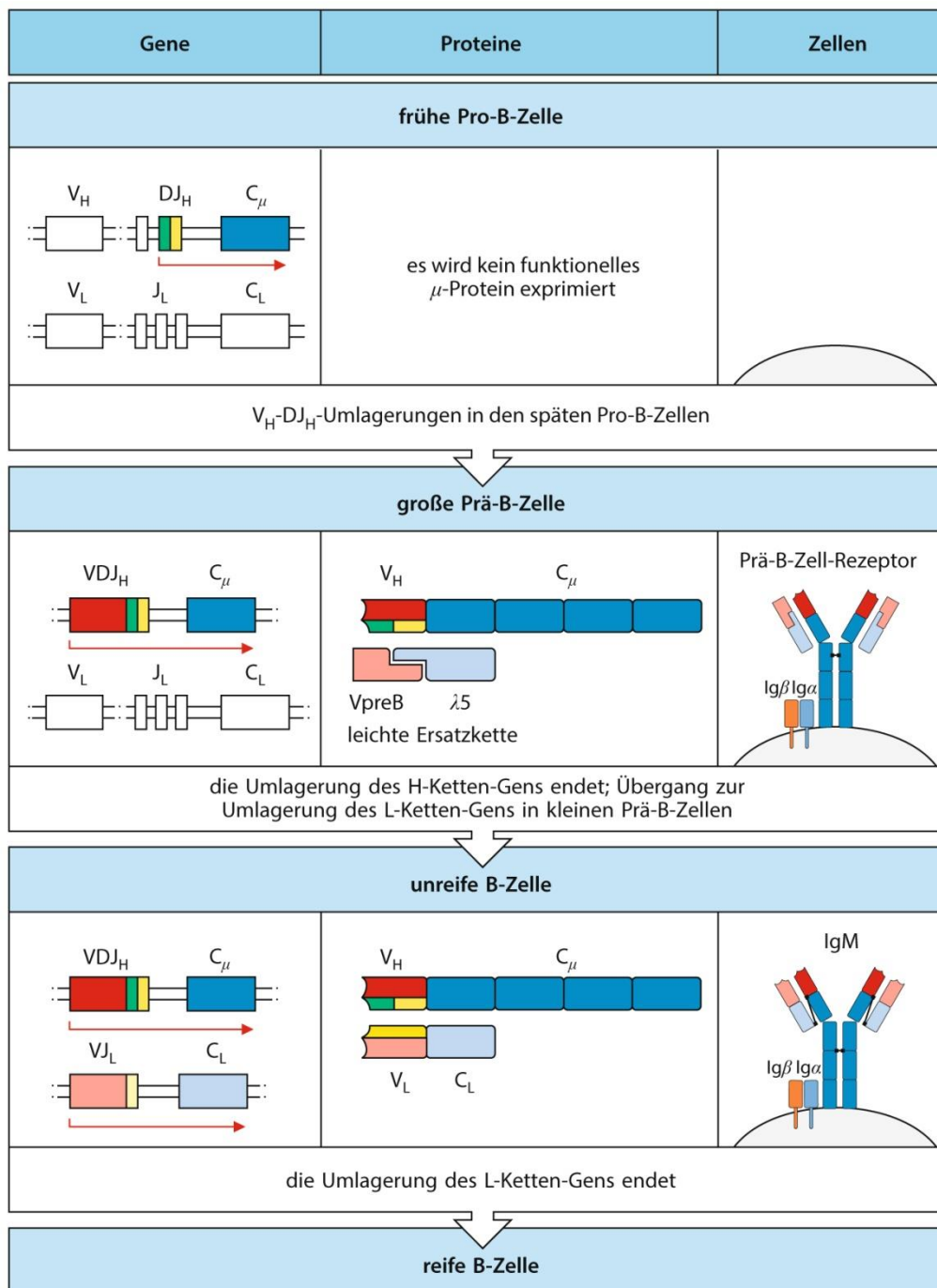


Pro, Prä-, unreife und reife naive B-Zellen

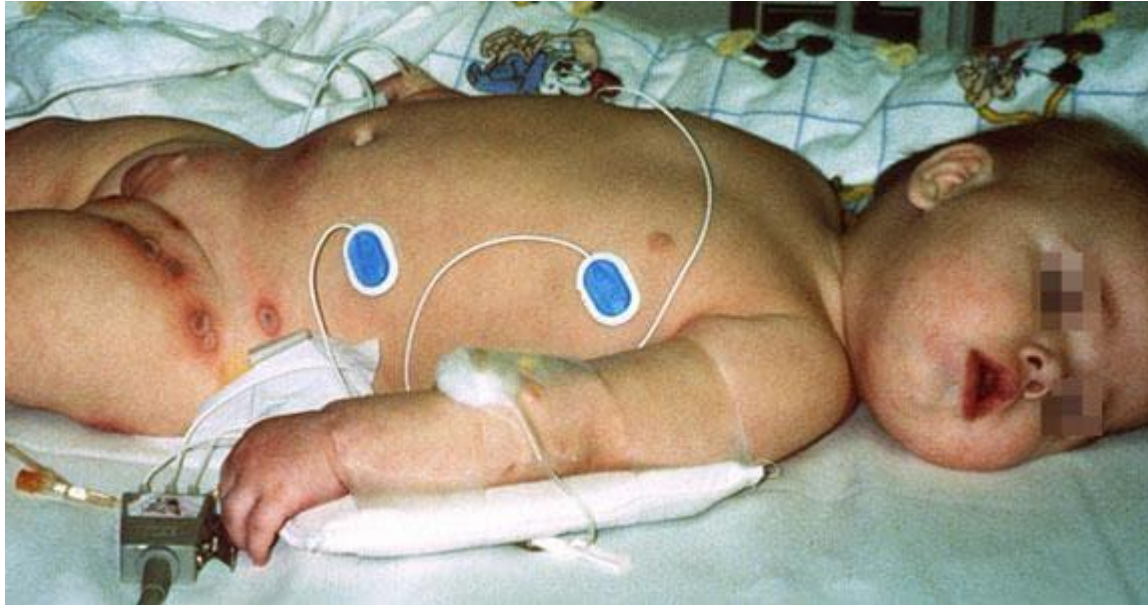
Zuerst erfolgt die D-J Umlagerung der schweren Kette, auf beiden Allelen.

Die Zellen mit den erfolgreich umgelagerten schweren Ketten exprimieren eine Ersatz leichte Kette. Die **Ersatzkette** sendet Überlebenssignale an die Zelle. Die RAG Gene werden vorübergehend ausgeschaltet, und die Zellen beginnen zu proliferieren. Bei dieser Signalübertragung spielt die Kinase **Btk** eine wichtige Rolle!

Die Umlagerung der leichten Ketten wird ausgeführt. Am Ende wird Oberflächen-IgM/IgD exprimiert; reife naive B-Zellen entstehen.



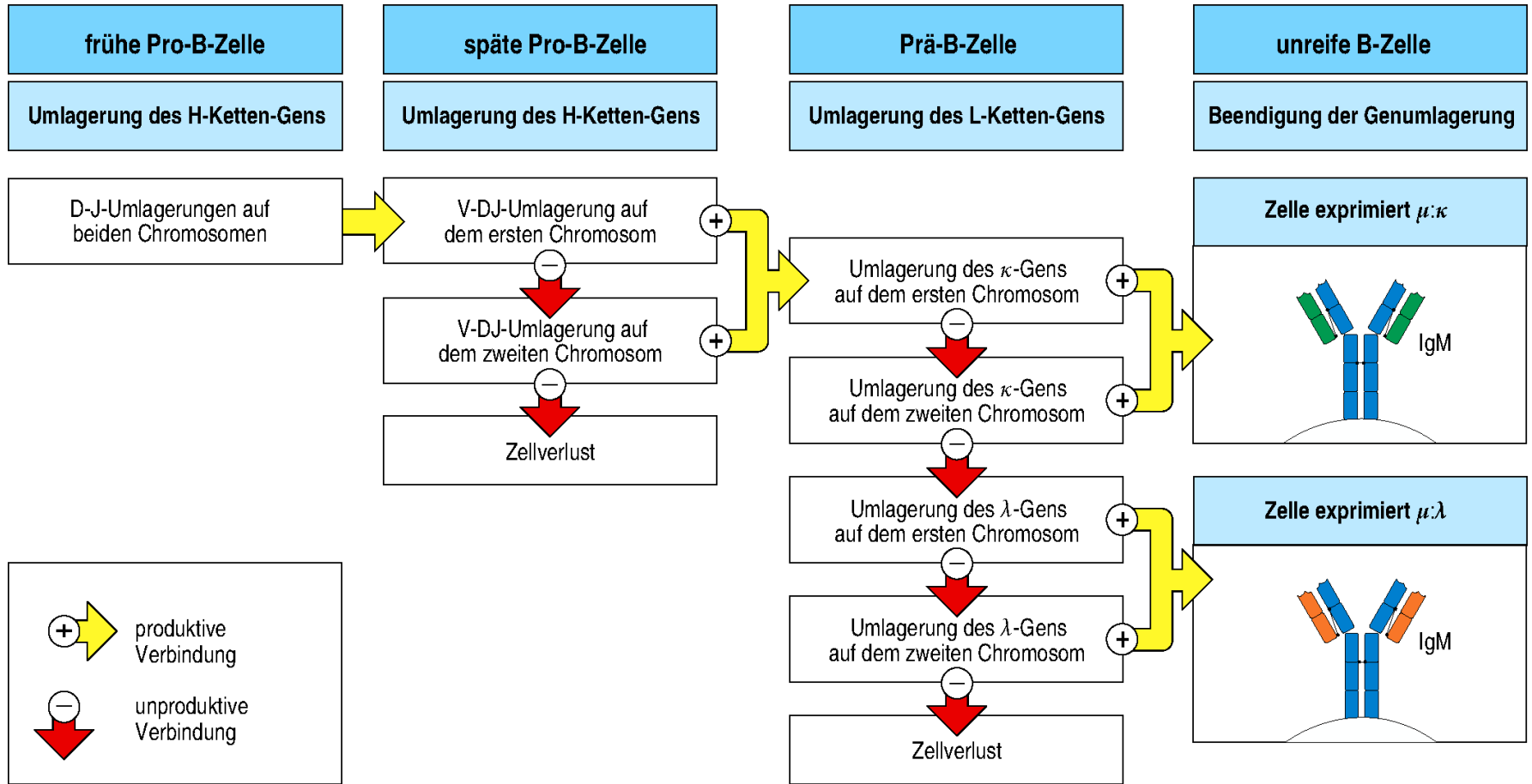
Klinische Relevanz – Btk



Kinder mit einem defekten Btk (Bruton's Tyrosin Kinase) Gen können die normale Reifung der B2-B Zellen nicht abschliessen.

Bruton-Syndrom (ein Immundefekt) entsteht,
siehe Vorlesung später

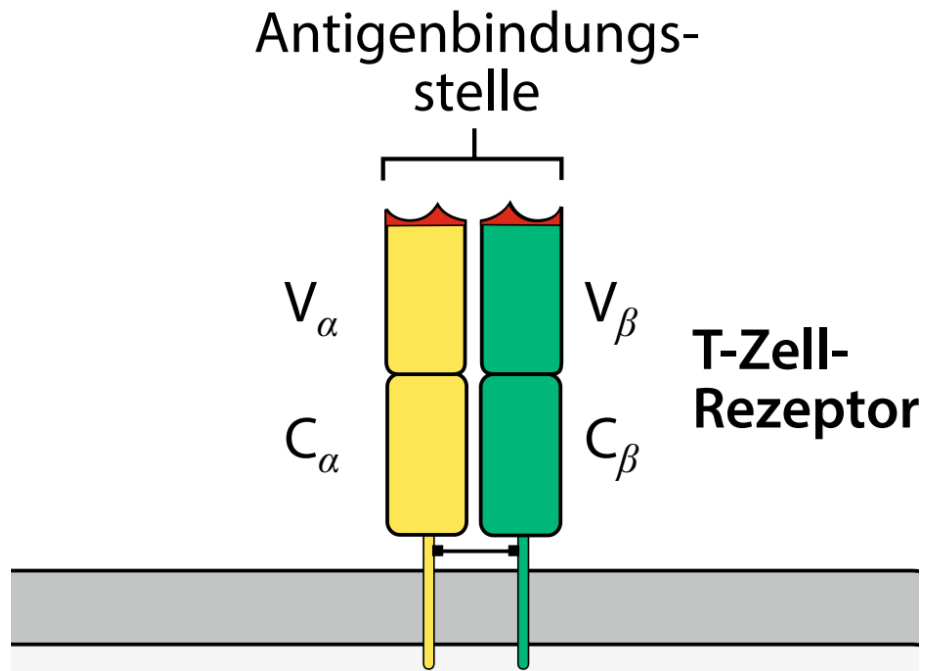
Der Mechanismus der Umordnung der BZR Gensegmente sichert die Monospezifität der B-Zellen



Eine erfolgreiche Umordnung eines BZR-Allels (mütterliche oder väterliche) hemmt sofort die Umordnung des anderen: **allelische Exklusion/alleler Ausschluss**.

Die erfolgreiche Umordnung der kappa-Kette verhindert ebenso sofort die Umordnung der lambda-Kette: **Isotyp-Exklusion**.

Der TZR der T Zellen



Der TZR kommt in zwei Typen vor

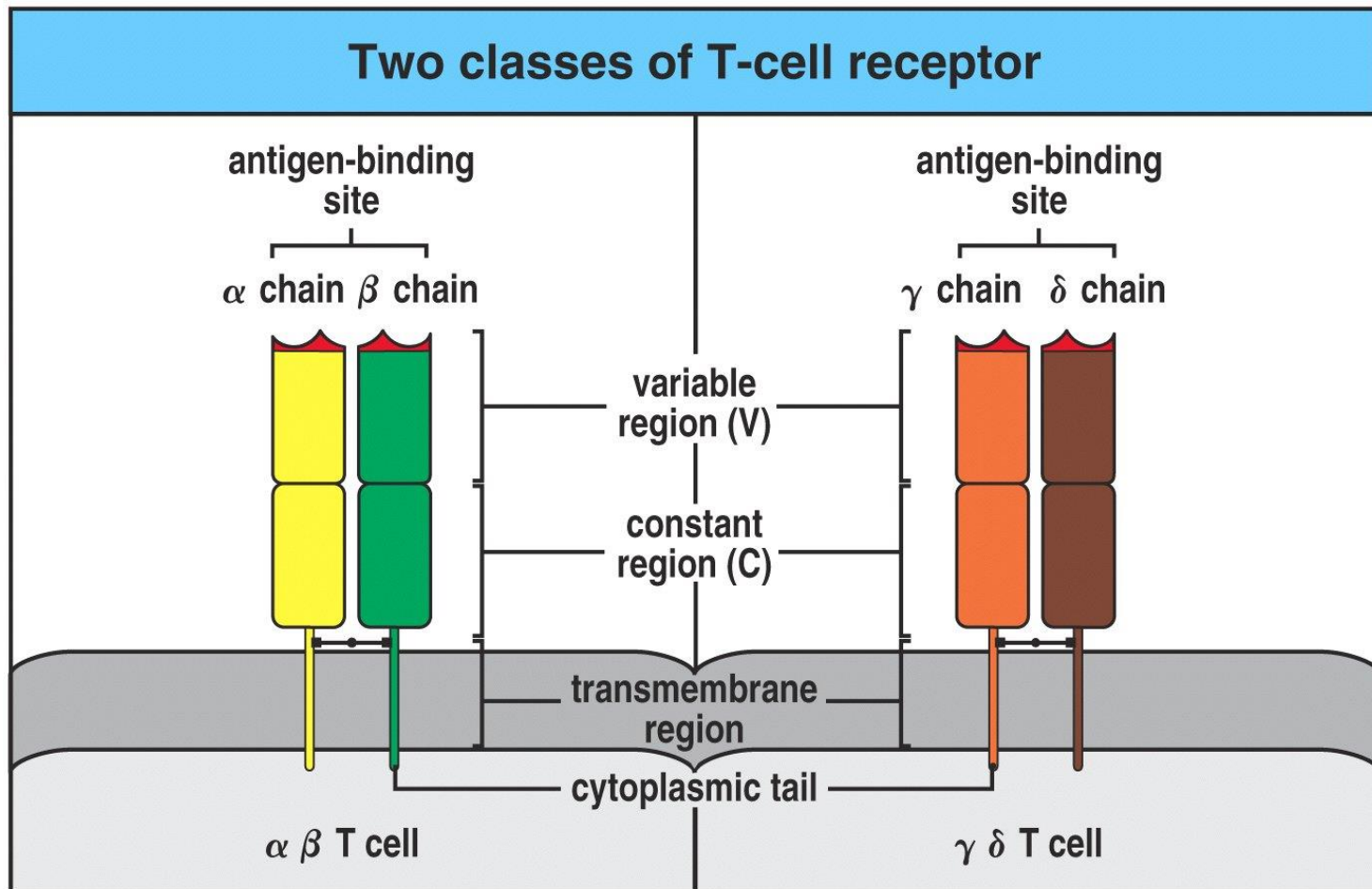
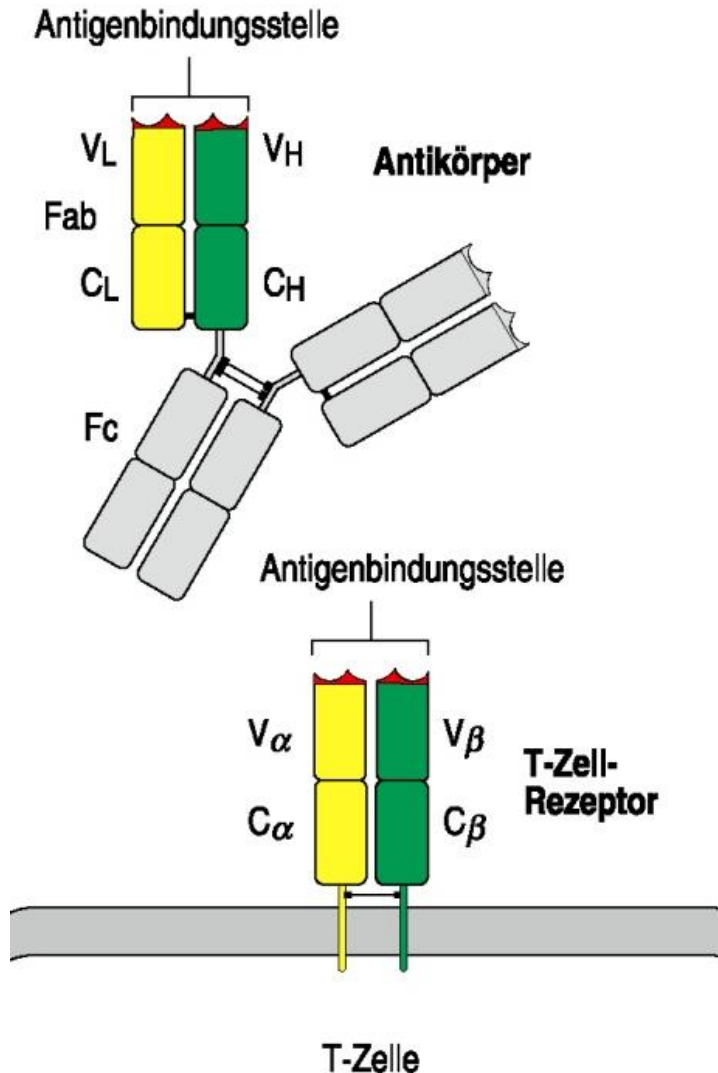


Figure 3-7 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

**Konventionelle $\alpha\beta$ T
Zellen (Mehrheit)**

**Innate-like $\gamma\delta$ T Zellen
(Minderheit)**

Strukturell sind alle TZRs mit dem Fab Fragment eines BZRs praktisch identisch



die **alpha/gamma-Kette** des TZRs ist wie eine **leichte** Kette des BZRs

die **beta/delta-Kette** des TZRs ist wie eine **schwere** Kette des BZRs

Organisation der TZR Gene

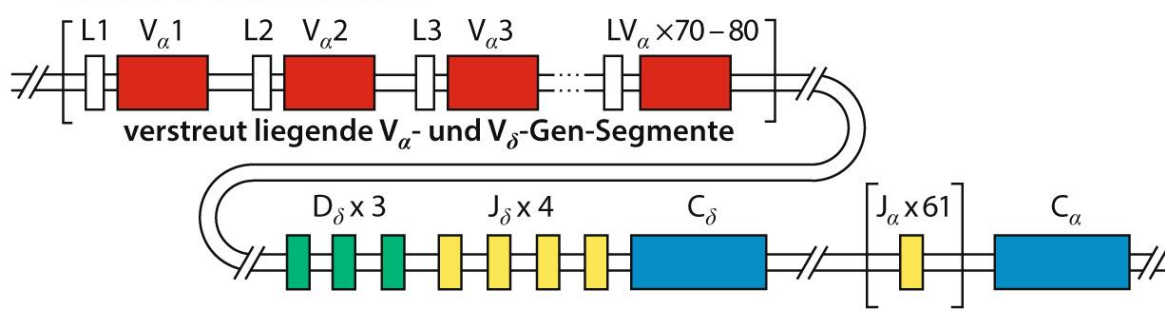
Gene

Gene der TZR α und γ Ketten haben nur V und J Segmente (wie die BZR leichte Kette)

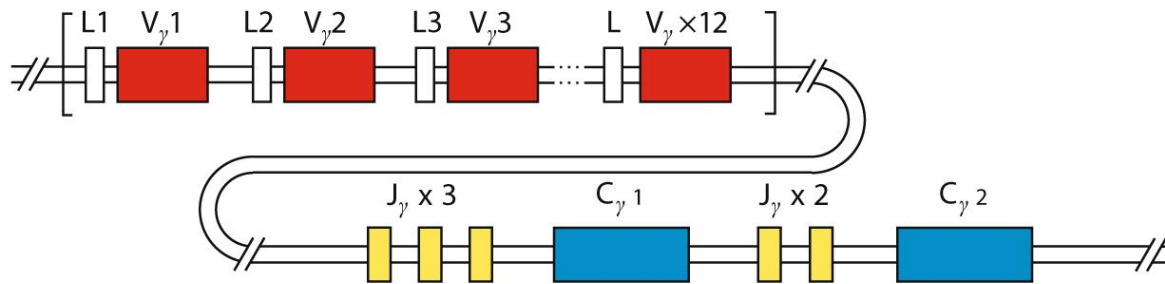
Gene der TZR β und δ Ketten haben V, D und J Segmente (wie die BZR schwere Kette)

Die Segmente für die δ -Kette befinden sich vollkommen in dem α -Locus: α -Umlagerung schliesst δ -Umlagerung aus

Loci der α - und der δ -Kette

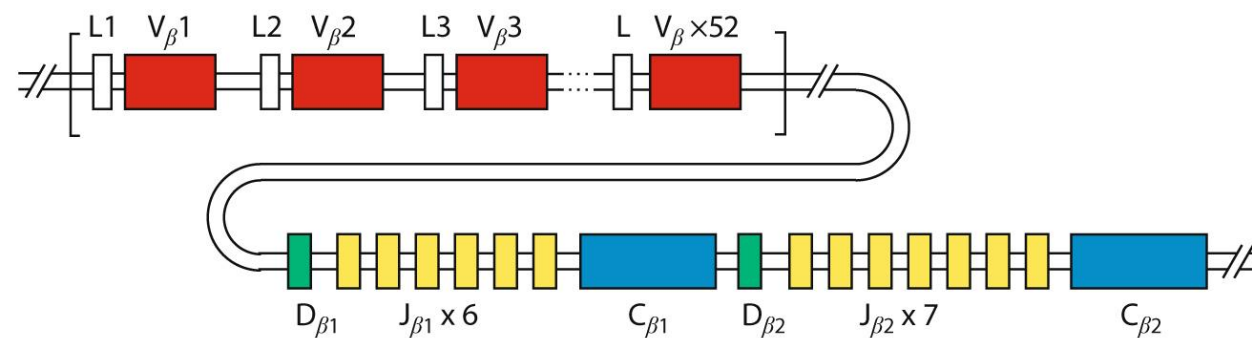


Loci der γ -Kette



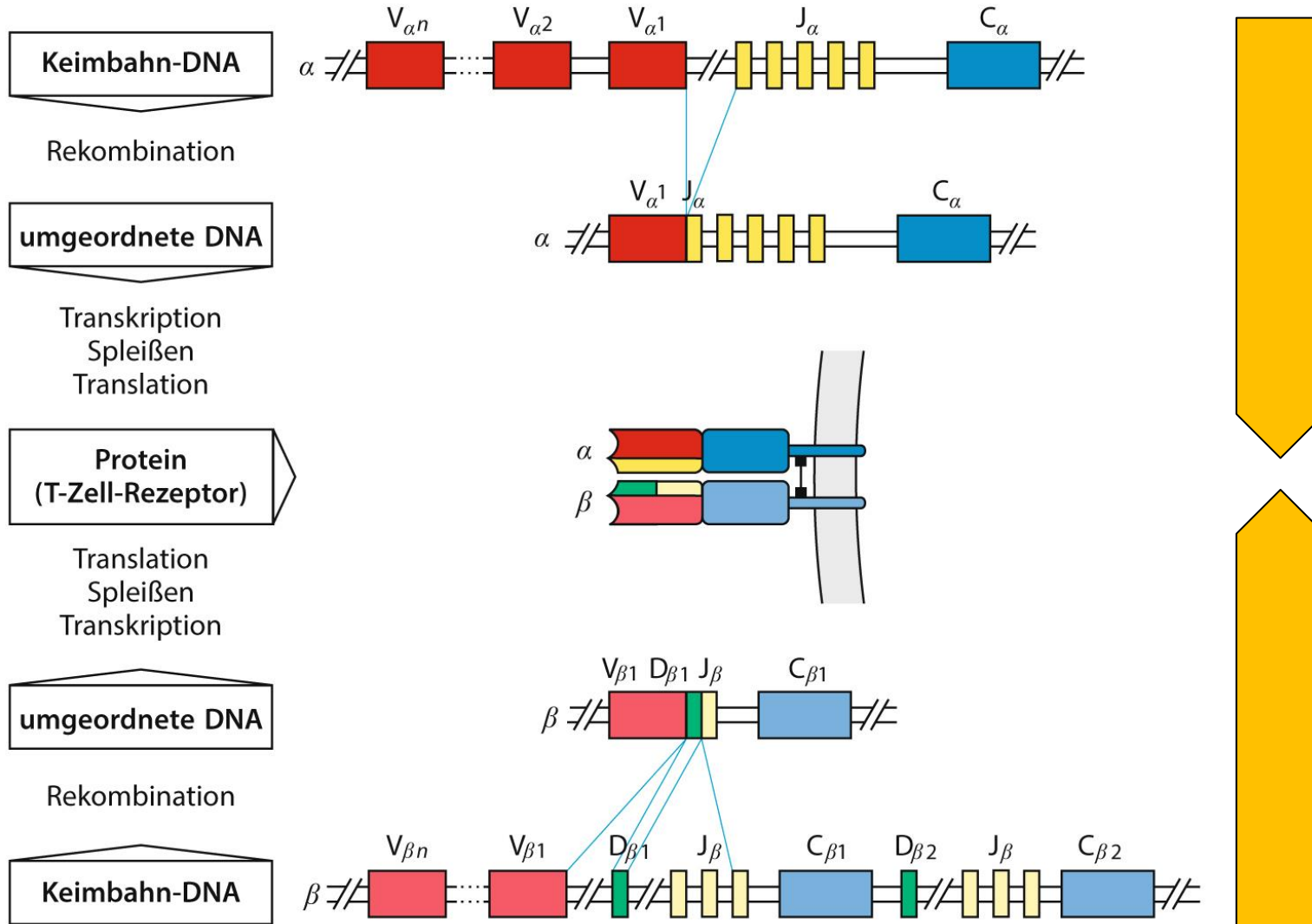
Aus: Murphy, Weaver, *Janeway Immunologie*, 9. Aufl., © Springer-Verlag GmbH Deutschland 2018

Locus der β -Kette

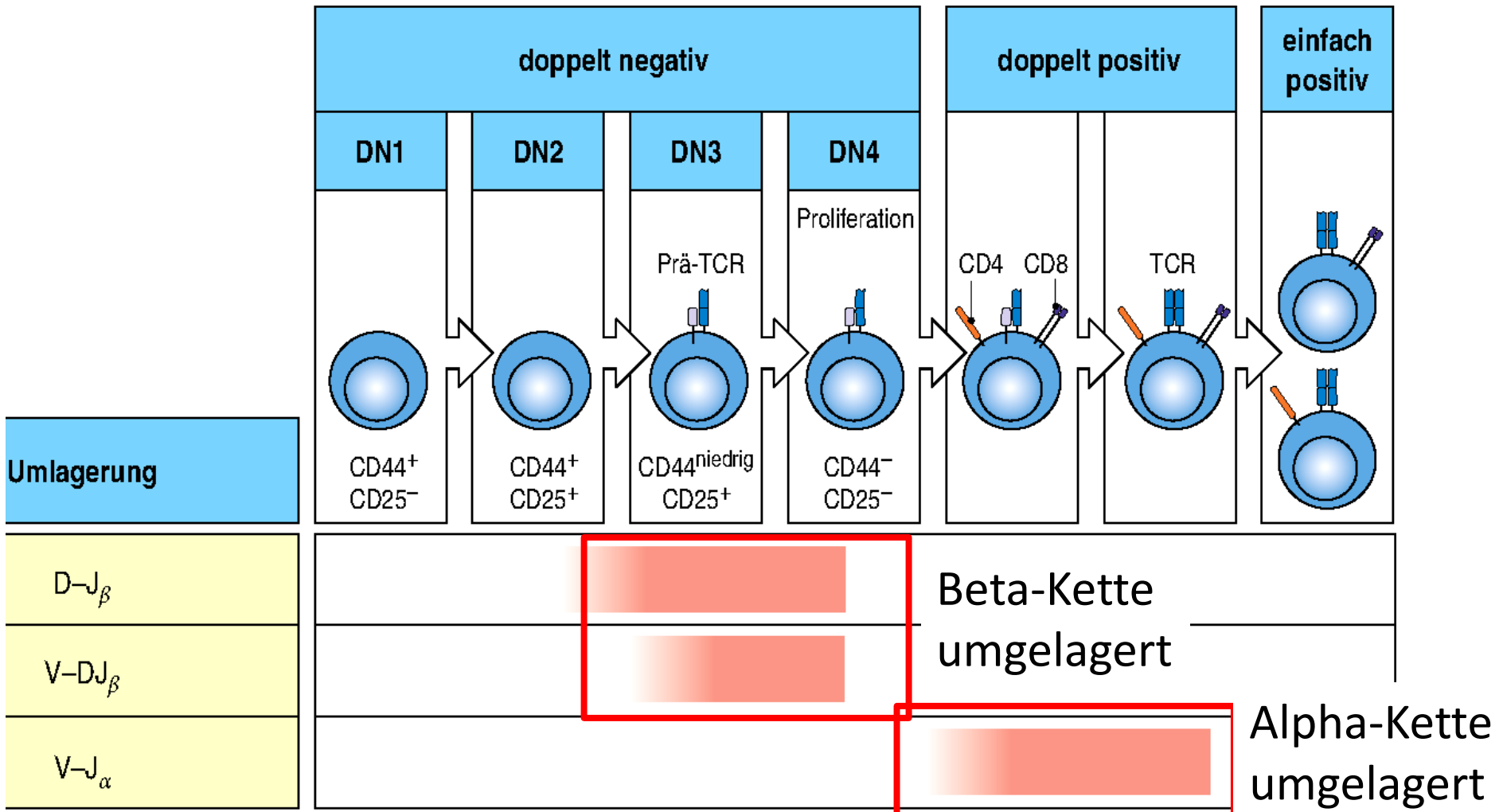


Aus: Murphy, Weaver, *Janeway Immunologie*, 9. Aufl., © Springer-Verlag GmbH Deutschland 2018

Somatische Genumlagerung der TZR Gene



Der Ablauf der somatischen Genumlagerung der $\alpha\beta$ T-Zellen im Thymus



Gliederung

Was sind die Antigenrezeptoren der T- und B-Zellen?

Was genau erkennen diese Antigenrezeptoren?

**Der Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion
der Ag Rezeptoren**

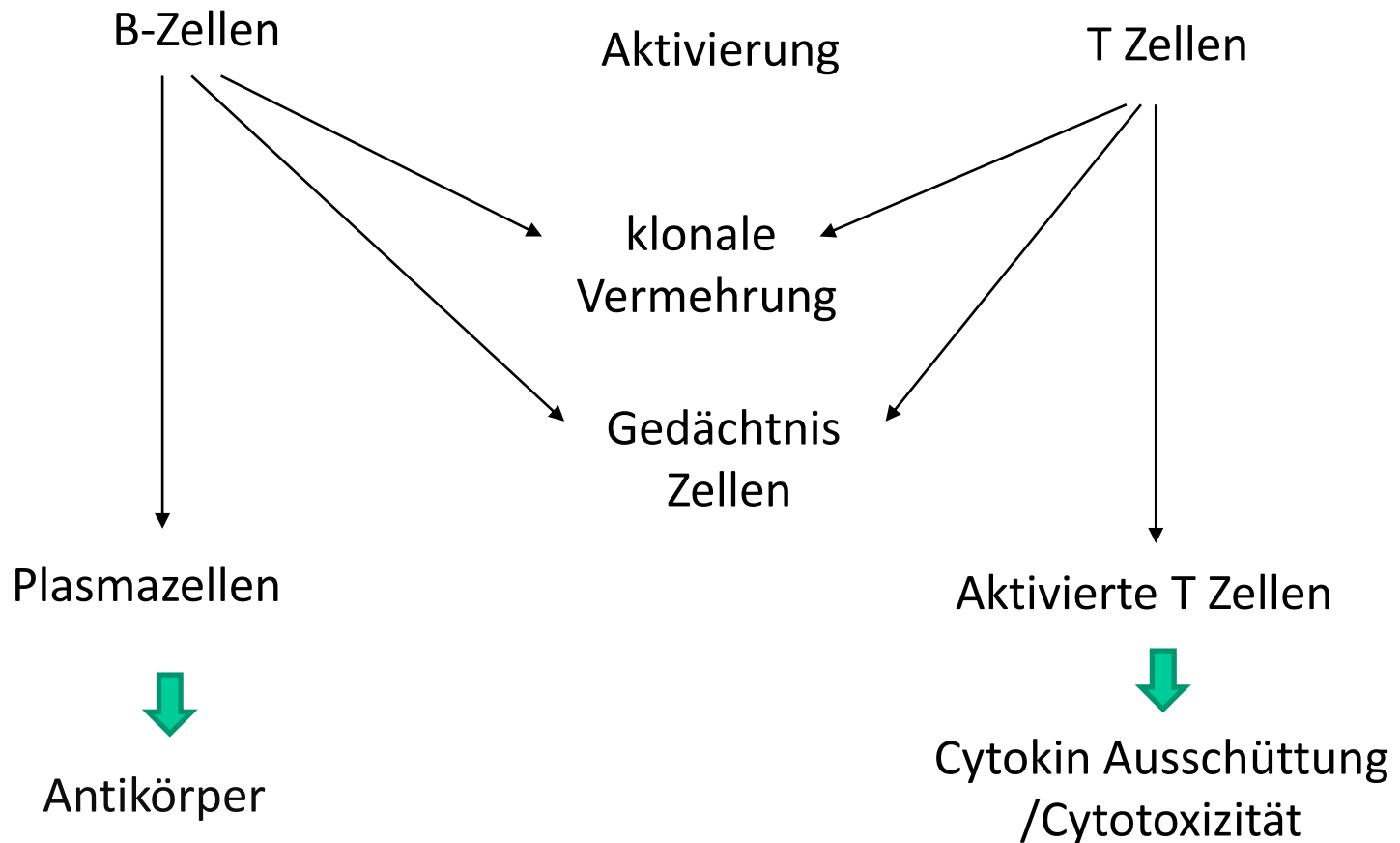
**Wie können die Ag Rezeptoren so viele verschiedene
Antigene erkennen?**

**Was löst die Aktivierung der Antigenrezeptoren in der
T- und B-Zelle aus?**

Antigenerkennung durch B und T Zellen **aktiviert** diese Zellen: **Klonale Vermehrung** und **Differenzierung** zu **Effektorzellen**

Humorale Immunität:

Zelluläre Immunität:

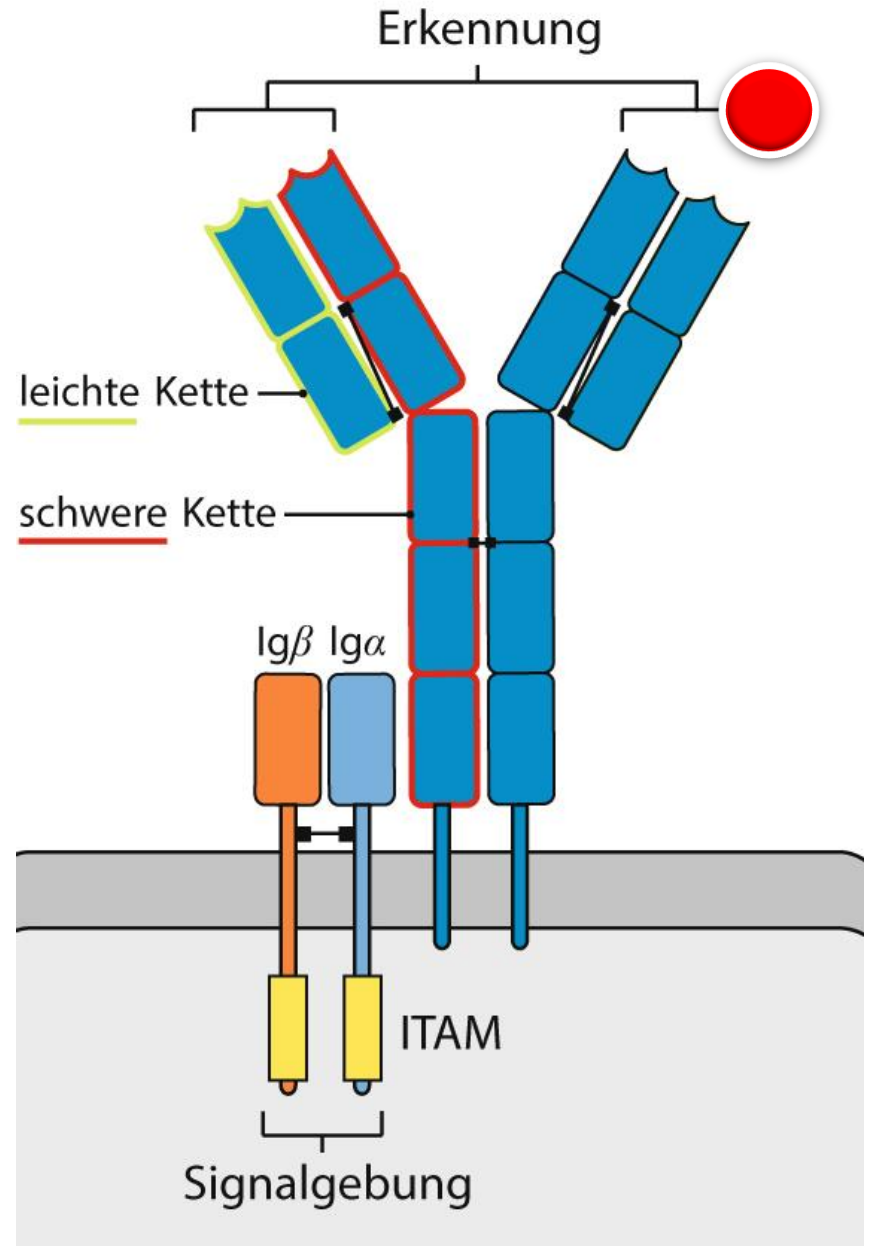


Aufbau und Aktivierung der Antigenrezeptoren der B Zellen

Der B-Zell-Rezeptor Komplex besteht

- a) aus dem BZR (Antigenerkennung)
- b) aus sog. $Ig\alpha\beta$ Dimeren (Signalübertragung), alle mit ITAM-Sequenzen ausgestattet

ITAM: immunoreceptor tyrosine-based activation motif



ITAM und ITIM

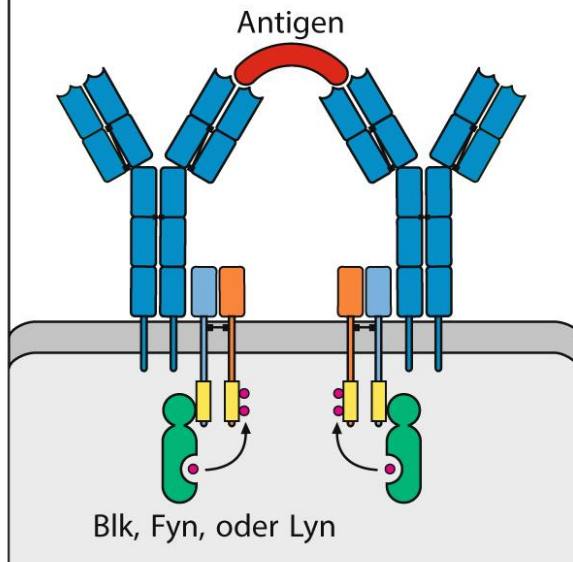
ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) Konservierte Sequenzmotive der **aktivierenden Rezeptoren** (z.B. TZR, BZR, killer-aktivierende Rezeptoren der NK Zellen usw. Sie induzieren eine Tyrosin-Phosphorylierungskaskade, also aktivieren der Zelle.



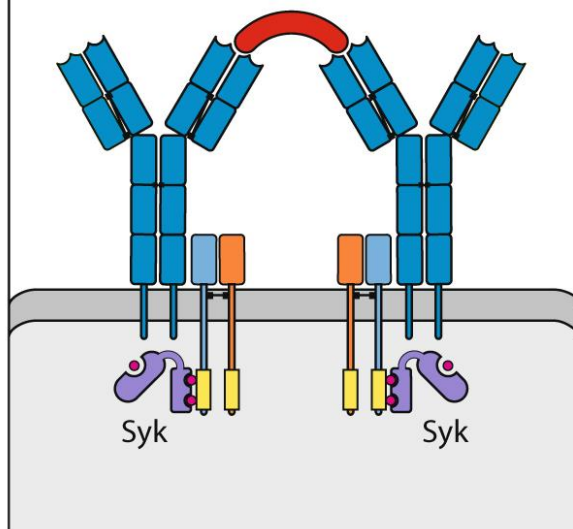
ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*) Konservierte Sequenzmotive der **hemmenden Rezeptoren** (z.B. FcγRIIb, killer-inhibitorische Rezeptoren der NK-Zellen, usw.) Sie lösen die Entfernung der Phosphatgruppen von Tyrosinresten durch Phosphatasen aus, also wirken hemmend auf die Zelle.



Phosphorylierung von ITAMs auf den Schwänzen von B-Zell-Rezeptoren durch Kinasen der Src-Familie



Syk bindet an zweifach phosphorylierte ITAMs und wird bei der Bindung aktiviert



Signalübertragung durch BZR:

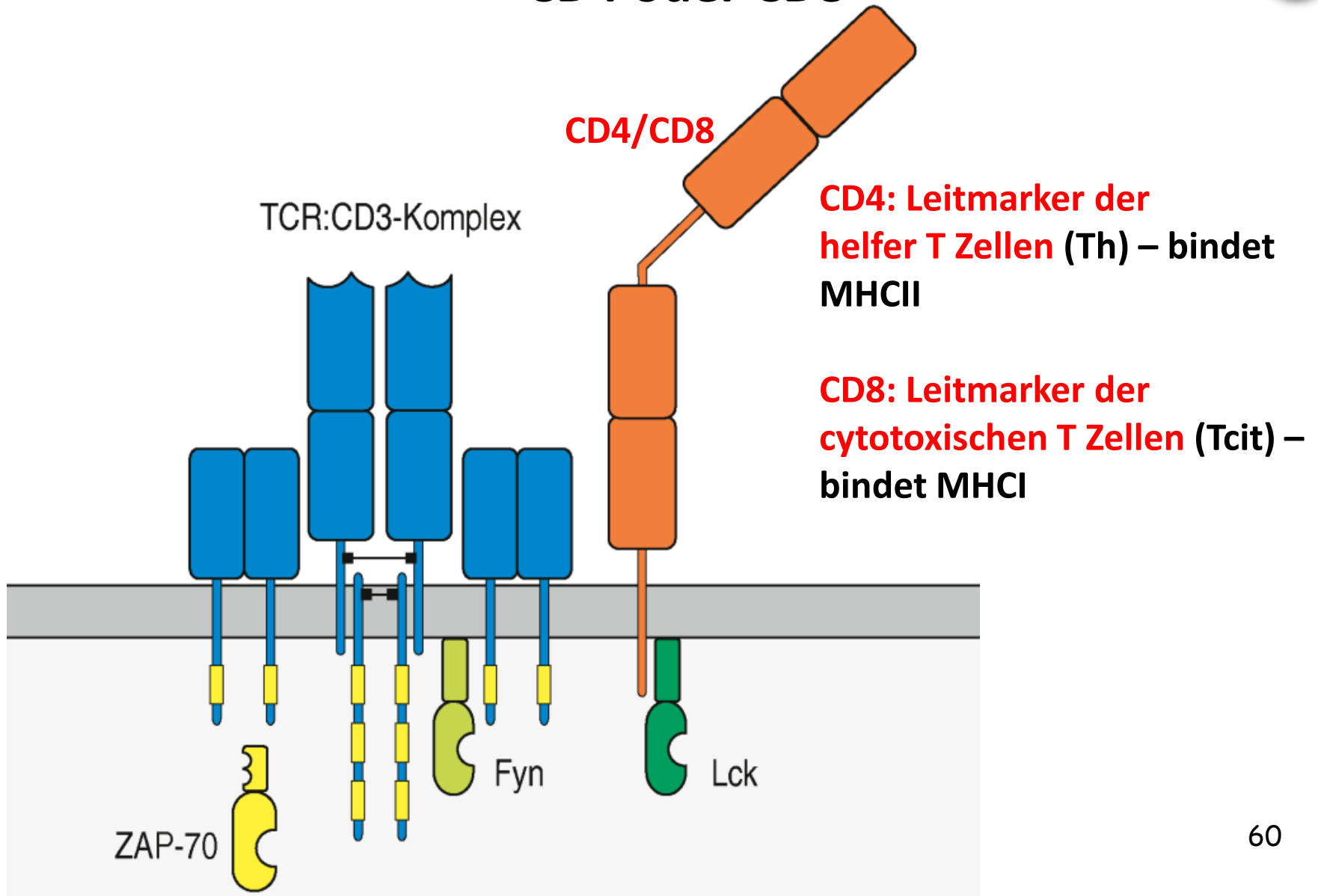
Plasmazelle → Ak Sekretion

Quervernetzung der BZRn durch **natives Ag** →
Kinasen der Src-Familie (Blk, Fyn, Lyn)
phosphorylieren Tyrosinreste in ITAM-Sequenzen
→ Bindungsstellen entstehen für Syk

Syk wird über Transphosphorylierung aktiviert →
Phosphorylierung von weiteren Molekülen

**Aktivierung der NF- κ B, NF-AT und AP-1
Transkriptionsfaktoren**

Der TZR Komplex benötigt einen Korezeptor auch: CD4 oder CD8



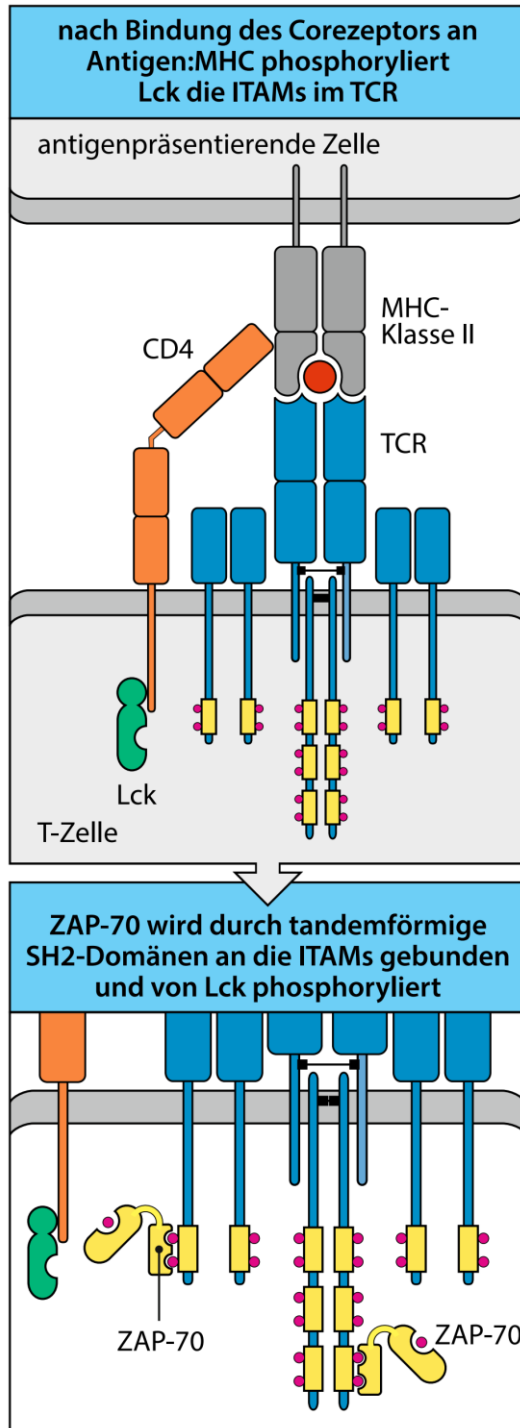
Signalübertragung durch TZR:

T-Effektorzelle → Cytokinsekretion (Th) und/oder Killing (Tcit)

Bindung von **präsentierten Ag auf MHC I oder II** → Eine Kinase der Src-Familie (Lck) phosphoryliert Tyrosinreste in ITAM-Sequenzen → Bindungsstellen entstehen für Zap70 (Adaptor und Kinase gleichzeitig)

Zap70 bindet an die phospho-ITAM Motiven und wird selbst phosphoryliert durch Lck → Phosphorylierung von weiteren Molekülen

Aktivierung der NF-κB, NF-AT und AP-1 Transkriptionsfaktoren



Zusammenfassung: Die Unterschiede zwischen Mustererkennungsrezeptoren und Antigenrezeptoren

Eigenschaft der Rezeptoren	angeborene Immunität	adaptive Immunität
Spezifität über das Genom vererbt	ja	nein
in allen Zellen eines bestimmten Typs exprimiert (z. B. Makrophagen)	unterschiedlich	nein
aktiviert die Sofortreaktion	ja	nein
erkennt ein breites Spektrum von Pathogenen	ja	nein
tritt mit verschiedenen molekularen Strukturen in Wechselwirkung	ja	nein
wird in mehreren Genabschnitten codiert	nein	ja
erfordert eine Genumlagerung	nein	ja
klonale Verteilung	nein	ja

Wie fanden Sie diese Vorlesung?



Haben Sie alles gut begriffen?



Drei Fragen, 90 Sekunden, los geht's!