

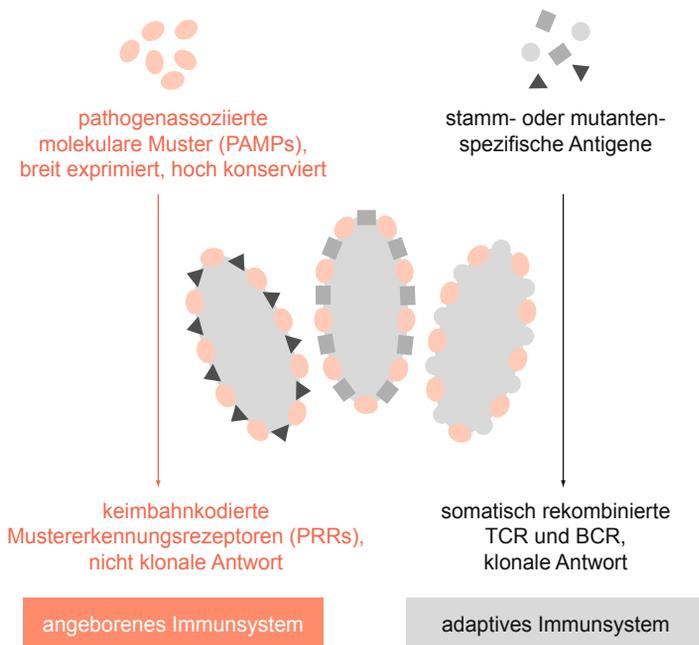
2

Wie erkennen die Immunzellen ein Antigen?

Im Zentrum der Abbildung 2.1 sieht man drei Bakterienstämme mit verschiedenen Antigenen auf ihrer Oberfläche. Leicht kann man zwei Typen von Oberflächenmolekülen unterscheiden: Manche sind konserviert und bei allen Stämmen vorhanden, andere machen gerade die Unterschiede aus. Die Erkennung der konservierten Strukturen ist die Domäne des angeborenen, die Unterscheidung der variablen die des adaptiven Immunsystems.

2.1 Mustererkennungsrezeptoren (PRRs)

Konserviert sind vor allem solche Strukturen, welche für den Lebenszyklus von Mikroorganismen essenziell sind, so dass sie nicht ohne Schaden für den Erreger mutiert werden können. Charles Janeway (Tab. 1) hat die Immunologen darauf aufmerksam gemacht, dass gerade diese ideale Erkennungsstrukturen für ein Abwehrsystem sein müssten, und er nannte sie pathogenassoziierte molekulare Muster (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs). Das angeborene Immunsystem hat im Verlauf der



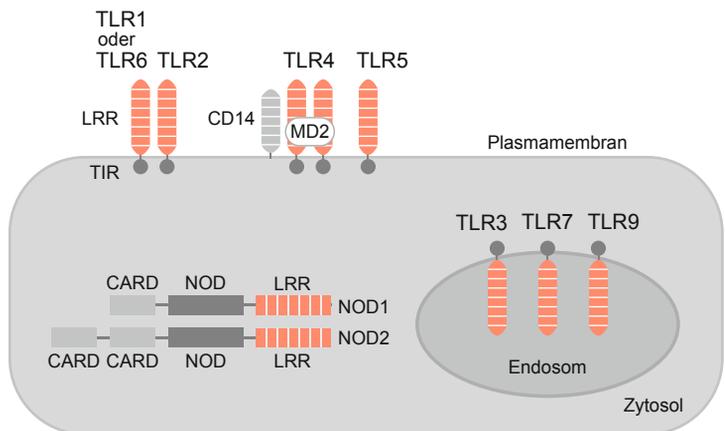
2.1 Angeborenes (*innate*) und adaptives Immunsystem erkennen Antigene, die durch die drei Bakterien im Zentrum symbolisiert sind, auf verschiedene Weise. Wie die meisten Strukturen können auch PAMPs eine adaptive Immunantwort auslösen (in der Abbildung nicht gezeigt).

Evolution spezielle Erkennungsrezeptoren für diese molekularen Muster entwickelt, die man **pattern recognition receptors (PRRs)** nennt. Das wohl berühmteste Beispiel für PAMPs sind die Lipopolysaccharide (LPS), seit langem bekannt als hochpotente Toxine in der äußeren Membran Gram-negativer Bakterien. Bereits geringste Konzentrationen von LPS führen zu einer starken Aktivierung von Monozyten und Makrophagen, die daraufhin Entzündungsfaktoren sezernieren (inflammatorische Zytokine, Kap. 7.1). Wenn dies, zum Beispiel bei einer generalisierten Infektion, systemisch im ganzen Organismus geschieht, können Schock und Multiorganversagen die Folge sein; der Ausgang für den Patienten ist dann oft tödlich (Kap. 21.1). Entsprechend seiner großen klinischen Bedeutung wurde jahrzehntelang mit großem Einsatz nach dem LPS-Rezeptor gesucht. Die Suche erwies sich als unerwartet schwierig; erst 1998 konnte man sich ein vollständiges Bild machen. Es stellte sich heraus, dass mindestens vier Proteine an der Erkennung von LPS durch Monozyten beteiligt sind, darunter der Membranrezeptor **CD14** (F&Z 2) und das lösliche Akute-Phase-Protein **LBP** (Kap. 1.3.4). Ein Meilenstein der immunologischen Forschung war dann die Entdeckung des **Toll-like-Rezeptors 4 (TLR4)**, welcher nach Bindung von LPS an LBP und CD14 das Signal in die Zelle leitet (Kap. 4.4). Ähnlich wie die PAMPs bei Bakterien sind in der Evolution der Abwehrsysteme auch die TLRs

hoch konserviert. Sie wurden zuerst bei der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* entdeckt. Inzwischen kennt man beim Menschen elf Mitglieder der TLR-Familie. Einige werden auf der Zelloberfläche exprimiert, wo sie extrazelluläre Mikroorganismen binden, andere befinden sich in endosomalen Kompartimenten. Letztere werden durch mikrobielle Nukleinsäuren aktiviert, welche nach Aufnahme der Erreger freigesetzt werden. Auch im Zytoplasma befinden sich PRRs. NOD-like Rezeptoren (**NLRs**), strukturell verwandt mit den TLRs, überwachen dieses Kompartiment (Abb. 2.2, F&Z 8).

Zu den PRRs gehören außer den TLRs, NLRs und CD14 der Mannoserezeptor, der Glukanrezeptor und *scavenger*-Rezeptoren, die hauptsächlich von dendritischen Zellen sowie Monozyten und Makrophagen exprimiert werden. Die Zellen des angeborenen Immunsystems besitzen in der Regel eine Vielfalt verschiedener Mustererkennungsrezeptoren (Abb. 2.2). Das PRR-Repertoire hängt vom Zelltyp ab und wird außerdem durch Aktivierung und Differenzierung der Zellen reguliert. Im Unterschied zu den Antigenrezeptoren der B- und der T-Zellen sind aber alle Mustererkennungsrezeptoren eines Typs (z. B. alle TLR4-Rezeptoren) molekular identisch, unabhängig davon, wo sie exprimiert werden. Alle PRRs des angeborenen Immunsystems sind nach dem Prinzip „ein Gen – ein Rezeptor“ in der Keimbahn kodiert (im Kontrast zur TCRs und BCRs).

2.2 Struktur und zelluläre Lokalisation von TLRs, NOD1 und NOD2. Alle Moleküle binden ihre Liganden mit *leucine-rich repeats* (LRRs). TLRs sind membranassoziiert und fungieren als Rezeptoren an der Zelloberfläche oder in endosomalen Kompartimenten. NOD1 und NOD2 sind zytosolische Proteine.



Weitere Beispiele für PAMPs, die vom Immunsystem durch PRRs erkannt werden, sind bakterielle Kohlenhydrate, Peptidoglykane, Flagellin, doppelsträngige RNA – typisch für RNA-Viren – und bakterielle DNA, die sich von eukaryotischer DNA durch die größere Häufigkeit von CpG-Motiven unterscheidet. Inzwischen weiß man, dass PRRs nicht nur PAMPs, sondern auch körpereigene zelluläre Stressproteine, wie z. B. Hitzeschockproteine (HSPs), erkennen. In beiden Fällen droht dem Organismus Gefahr. Deshalb nennt man endogene Stressproteine und Erregerstrukturen auch gemeinsam Alarmine.

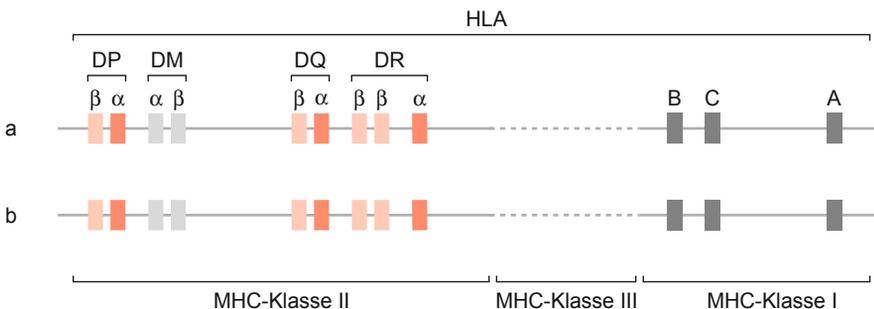
Die Ligation von TLRs und NLRs durch PAMPs löst die Freisetzung inflammatorischer Zytokine und/oder die Sekretion von Typ1-Interferonen (IFN α , IFN β) aus und startet so eine Immunantwort (Kap. 4.4).

2.2 MHC-Moleküle

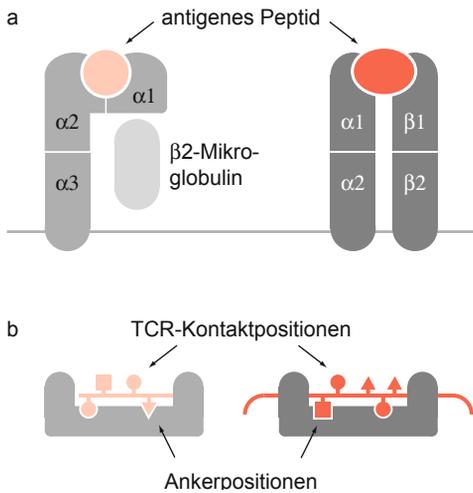
Während Antikörper antigene Determinanten in ihrer nativen dreidimensionalen Form binden, müssen die Antigene für die Erkennung durch T-Lymphozyten prozessiert, also aufbereitet werden (Kap. 2.5.3). Dies leisten antigenpräsentierende Zellen (APCs), z. B. dendritische Zellen. Die Produkte der Antigenprozessierung,

kurze Peptide, werden den T-Zellen dann im Komplex mit spezialisierten, zelleigenen Oberflächenmolekülen präsentiert. Diese sind auf einem Genort kodiert, von dem man seit langem weiß, dass er eine wichtige Rolle bei der Entscheidung über Transplantatabstoßung oder -akzeptanz (Gewebsverträglichkeit) spielt. Der Locus wurde deshalb Haupthistokompatibilitätskomplex (*major histocompatibility complex*, MHC) genannt (Abb. 2.3).

Die dort kodierten MHC-Moleküle gehören zur Immunglobulinsuperfamilie und lassen sich aufgrund von Struktur- und Funktionsunterschieden in zwei Klassen einteilen: MHC-I und MHC-II (Tab. 2.1). Alle MHC-Moleküle sind durch eine Furche gekennzeichnet, die am Boden von einer β -Faltblattstruktur und an den Seiten von zwei α -Helices begrenzt wird. In diese Furche werden die prozessierten antigenen Peptide eingelagert. Im Boden der MHC-Furchen befinden sich an bestimmten Stellen „Taschen“. Peptide, die an entsprechenden **Ankerpositionen** Aminosäuren besitzen, deren Reste in diese Taschen passen, können mit sehr hoher Affinität binden. Andere Aminosäurereste ragen nach oben aus der Furche und nehmen Kontakt mit dem T-Zell-Rezeptor auf (Abb. 2.4, Kap. 2.5.3). Neben den *major histocompatibility antigens* gibt es *minor histocompatibility antigens*, welche die Entschei-



2.3 Stark vereinfachte schematische Darstellung des menschlichen MHC-Genlocus auf Chromosom 6. Dargestellt sind der mütterliche (a) und väterliche (b) Haplotyp. Von HLA-A, HLA-B und HLA-C (schwarz) ist jeweils die α -Kette im MHC-Genlocus kodiert, β 2-Mikroglobulin außerhalb. MHC-I-Moleküle sowie HLA-DR, -DP und -DQ (rot) werden auf der Zellmembran exprimiert. HLA-DM hat eine katalytische Funktion bei der Peptidbeladung der MHC-II-Komplexe in endosomalen Kompartimenten. MHC-Klasse-III-Moleküle kodieren Komplementfaktoren. Man erkennt, dass ein Individuum jeweils maximal sechs verschiedene MHC-I-Allele und sechs MHC-II-Allele auf den Zelloberflächen exprimieren kann. Bei Homozygotie für einzelne Allele vermindert sich die Vielfalt entsprechend.



2.4 Struktur der MHC-I- und MHC-II-Moleküle. a) Im Querschnitt erkennt man, wie bei MHC-I (links) die α -Kette allein und bei MHC-II (rechts) die α - und β -Ketten gemeinsam eine Peptidbindungsgrube formen. b) Der Längsschnitt durch die Bindungsgrube zeigt, dass diese bei MHC-I an den Enden geschlossen ist, so dass die Länge des gebundenen Peptids eng begrenzt ist. Dagegen ist die Bindungsgrube der MHC-II-Komplexe offen, und die gebundenen Peptide können an beiden Enden hinausragen. Die Ankerpositionen, mit denen sich bestimmte Aminosäurereste der antigenen Peptide in „Taschen“ am Boden der Bindungsgrube einpassen, sowie die Aminosäurereste, welche aus der Grube hinausragen und Kontakt mit dem TCR aufnehmen können, sind ebenfalls erkennbar.

dung über eine Transplantatakteptanz mit beeinflussen. Diese beruhen auf individuellen Unterschieden im Spektrum der MHC-gebundenen Peptide.

2.2.1 MHC-Klasse I

Der MHC-Locus des Menschen liegt auf dem Chromosom 6 und kodiert für die sog. **HLA-Antigene** (*human leukocyte antigens*). Er kodiert drei Typen von MHC-I-Molekülen, **HLA-A**, **HLA-B** und **HLA-C**. Sie werden von allen kernhaltigen Zellen des Organismus exprimiert. MHC-I-Moleküle bestehen aus einer MHC-kodierten α -Kette, die in der Zellmembran verankert ist, und dem assoziierten $\beta 2$ -Mikroglobulin, welches außerhalb des MHC-Locus kodiert wird. Bei den α -Ketten lassen sich drei Domänen unterscheiden: $\alpha 1$ und $\alpha 2$ bilden zusammen die Peptidbindungsgrube, $\alpha 3$ ist eine Immunglobulin-domäne, welche eine Bindungsstelle für CD8 besitzt. MHC-I-Moleküle präsentieren Peptide für $CD8^+$ -T-Zellen. Die Peptidbindungsgrube der MHC-I-Moleküle ist an den Enden geschlossen, so dass im Komplex mit MHC-I Peptide einer definierten Länge von 8–10 Aminosäuren präsentiert werden (Abb. 2.4).

Tabelle 2.1 Vergleich der MHC-I- und MHC-II-Moleküle.

	MHC-Klasse I	MHC-Klasse II
Genloci beim Menschen	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ
Expression	auf allen Zellen außer Erythrozyten	nur auf professionellen antigen-präsentierenden Zellen: – dendritische Zellen – Monozyten/Makrophagen – B-Zellen
Antigenpräsentation für	$CD8^+$ -T-Zellen, zytotoxische T-Zellen	$CD4^+$ -T-Zellen, T-Helferzellen
typische präsentierte Antigene	zytoplasmatische Antigene: körpereigene Proteine und z. B. virale Proteine	extrazelluläre Antigene; körpereigene Proteine und z. B. viele Bakterien und Toxine
Struktur der MHC-Moleküle	α -Kette zusammen mit $\beta 2$ -Mikroglobulin	α - und β -Kette
Struktur der präsentierten Peptide	Peptide definierter Länge (8–10 AS), definierte Ankerpositionen	Peptide variabler Länge (12–25 AS), definierte Ankerpositionen

AS: Aminosäure; HLA: *human leukocyte antigen*

2.2.2 MHC-Klasse II

Die MHC-II-Moleküle des Menschen heißen **HLA-DR**, **HLA-DP** und **HLA-DQ**. Sie bestehen aus je einer membranverankerten α - und β -Kette, welche miteinander assoziieren, aber keine kovalente Bindung ausbilden. Beide Ketten haben zwei Domänen. Die $\alpha 1$ -Domäne bildet zusammen mit der $\beta 1$ -Domäne die Peptidbindungsfurche. Diese ist an den Enden offen, so dass längere Peptide (12–25 Aminosäuren) binden können, die dann mit ihren Enden aus der Furche herausragen (Abb. 2.4). Auf der $\beta 2$ -Domäne befindet sich eine Bindungsstelle für CD4, und MHC-II-Moleküle präsentieren antigene Peptide für die CD4⁺-T-Helferzellen. Die Expression von MHC-II-Molekülen ist beschränkt auf sogenannte professionelle APC, vor allem dendritische Zellen, Monozyten, Makrophagen und B-Zellen. Die Tabelle 2.1 fasst die Unterschiede zwischen MHC-I und MHC-II zusammen.

2.2.3 Der MHC-Polymorphismus

Der menschliche MHC-Komplex ist außerordentlich polymorph. An jedem Genort sind zahlreiche Allele bekannt (z. B. für HLA-B mehr als 700 oder für HLA-DR β mehr als 500), und durch die Sequenzierung dieses Genkomplexes bei weiteren Bevölkerungsgruppen werden ständig neue Varianten entdeckt. Die Variabilität betrifft besonders die Peptidbindungsfurche, und verschiedene MHC-Allele präsentieren deshalb verschiedene Peptidspektren mit jeweils charakteristischen Ankeraminosäuren. Es ist wichtig zu verstehen, dass im Unterschied zu den Antikörpern (und T-Zell-Rezeptoren) die **MHC-Vielfalt** nicht in jedem einzelnen Individuum, sondern auf der **Ebene der Population** ausgeprägt ist. Dabei ist die Variabilität so groß, dass zwei nicht verwandte Menschen fast immer unterschiedliche MHC-Genausstattungen haben. Wegen ihrer räumlichen Nähe werden die Allele der einzelnen MHC-Loci nicht unabhängig voneinander vererbt, sondern als gesamter **Haplotyp**; so bezeichnet man die Allelkombination, die sich zusammen auf einem

Chromosom befindet (Abb. 2.3). MHC-Moleküle werden kodominant exprimiert, so dass ein Mensch auf seinen kernhaltigen Zellen maximal sechs verschiedene MHC-I-Moleküle besitzt, je drei kodiert auf dem mütterlichen und dem väterlichen Haplotyp. Auf professionellen APC kommen noch einmal maximal sechs MHC-II-Moleküle hinzu. Bei Homozygotie für einzelne Loci oder den ganzen Haplotyp ist die individuell ausgeprägte Vielfalt entsprechend geringer. Eineiige Zwillinge haben natürlich identische HLA-Antigene.

2.2.4 MHC-Klasse IB

Neben den oben beschriebenen „klassischen“ MHC-I-Molekülen (MHC-IA) werden innerhalb und außerhalb des MHC-Locus weitere Proteine mit ähnlicher Struktur kodiert, die ebenfalls mit $\beta 2$ -Mikroglobulin assoziiert auf der Zellmembran exprimiert werden: die MHC-Moleküle der Klasse IB. Diese sind weniger polymorph als MHC-IA-Moleküle und haben diverse Funktionen.

HLA-E bindet ein sehr enges Peptidspektrum, bevorzugt Motive aus den Signalpeptiden der klassischen MHC-IA-Moleküle. Die HLA-E-Expression ist deshalb ein Maß für die Syntheserate von MHC-IA-Molekülen. HLA-E ist ein Ligand inhibitorischer NK-Rezeptoren (Kap. 2.3).

Die Plazentazellen fetalen Ursprungs, welche in den Uterus einwandern, exprimieren keine MHC-IA-Moleküle sondern statt dessen **HLA-G**, ebenfalls ein Ligand inhibitorischer NK-Rezeptoren (Kap. 9.7).

Die Moleküle **CD1a–e** werden auf dendritischen Zellen, Monozyten und Thymusepithelzellen exprimiert und präsentieren neben Peptiden auch bakterielle Lipide und Glykolipide, z. B. Mycolsäure, Glucosemycolat, Phosphoinositolmannoside und Lipoarabinomannan. Anders als bei MHC-IA-Molekülen findet die Beladung nicht im endoplasmatischen Retikulum, sondern, vergleichbar den MHC-II-Molekülen, in endosomalen Kompartimenten statt (Kap. 2.5.3). Dorthin werden Antigene aus dem Extrazellulärraum transportiert, zum Beispiel nach Bin-

dung an den Mannanrezeptor. Die CD1-Lipidkomplexe werden bevorzugt von $\gamma\delta$ -T-Zellen und NKT-Zellen als Antigene erkannt (Kap. 2.5.4).

MIC-A und **MIC-B** werden von Zellen unter Stressbedingungen vermehrt exprimiert, zum Beispiel bei Infektionen und auch von vielen Tumoren. Diese MHC-IB-Moleküle binden aktivierende NK-Rezeptoren.

2.3 Rezeptoren der natürlichen Killer-(NK-)Zellen

NK-Zellen erkennen und lysieren infizierte Zellen, Tumorzellen sowie Zellen, welche durch IgG markiert sind. Dabei spielt die Bindung ihrer Rezeptoren an bestimmte MHC-I-Allele eine zentrale Rolle. NK-Zellen besitzen aktivierende und inhibierende Rezeptoren. Erstere sind mit weiteren Proteinketten assoziiert, welche ITAMs (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*) besitzen (Kap. 4), letztere weisen in ihrem eigenen zytoplasmatischen Teil ein ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*) auf. Strukturell gehören die NK-Rezeptoren entweder zur Immunglobulinsuperfamilie oder es sind Lektine (F&Z 7). Die große Familie der **KIRs** (*killer cell immunoglobulin-like receptors*), welche in einem Gencluster auf dem menschlichen Chromosom 19 kodiert ist, hat sowohl aktivierende als auch inhibitorische Mitglieder. Der Name verrät, wen man vor sich hat. Betrachten wir als Beispiel den Rezeptor KIR2L1. Die Ziffer 2 bedeutet, dass das Molekül zwei Immunglobulindomänen besitzt; es gibt auch KIR, welche drei haben und dann KIR3 heißen. Der Buchstabe L zeigt an, dass der Rezeptor einen langen zytoplasmatischen Teil hat, auf dem sich ein ITIM befindet. Es handelt sich also um einen inhibierenden Rezeptor (Kap. 4). Aktivierende KIR haben eine kurze intrazytoplasmatische Domäne (S) und assoziieren mit weiteren Proteinketten, welche aktivierende Signale vermitteln. Die letzte Ziffer besagt, um welchen der drei bekannten KIR2L es sich handelt. Die lektinähnlichen NK-Zell-Rezeptoren

sind Heterodimere aus CD94 und einer von sechs bekannten **NKG2**-Ketten (A–F), die auf dem Chromosom 12 kodiert sind. NKG2D ist aktivierend. Inhibierende NK-Zell-Rezeptoren binden an bestimmte MHC-IA-Allele, an HLA-E oder HLA-G. Diese Rezeptoren werden auch auf manchen T-Zell-Subpopulationen exprimiert, deren Aktivität dadurch moduliert werden kann. Die aktivierenden NKG2D-Rezeptoren binden an die MHC-IB-Moleküle MIC-A, MIC-B, deren Expression bei „gestressten“ Zellen ansteigt. Die Liganden vieler aktivierender NK-Zell-Rezeptoren sind noch nicht bekannt.

Es war nicht leicht, die Spielregeln der NK-Zell-Aktivierung zu enträtseln. Nach aktuellem Kenntnisstand lauten sie wie folgt:

1. NK-Zell-Rezeptoren und MHC werden unabhängig voneinander vererbt.
2. NK-Zell-Rezeptoren werden klonal exprimiert, d.h. verschiedene NK-Zellen eines Organismus können sich in ihrem Rezeptorrepertoire unterscheiden.
3. Jede NK-Zelle exprimiert mindestens einen inhibitorischen Rezeptor, welcher an mindestens ein MHC-I-Allel des Organismus binden kann. Bei normaler MHC-I-Expression sind also alle NK-Zellen gehemmt.
4. Wenn Zellen einzelne MHC-I-Allele verlieren oder vermindert exprimieren (*missing self*), was bei Tumoren und Virusinfektionen häufig vorkommt, werden einzelne NK-Zell-Klone enthemmt (Abb. 5.16).
5. Aber nur dann, wenn eine NK-Zelle zusätzlich ein aktivierendes Signal erhält, zum Beispiel weil die Tumorzelle bzw. die infizierte Zelle „gestresst“ ist und Liganden der aktivierenden NK-Rezeptoren exprimiert, wird sie lytisch aktiv.

Schließlich wird der Fc γ RIII (CD16) in hoher Dichte auf NK-Zellen exprimiert und ist ein bedeutender aktivierender NK-Zell-Rezeptor. CD16 bindet an den Fc-Teil von IgG, das an Zelloberflächen gebunden hat. Dadurch werden NK-Zellen zur Lyse der IgG-markierten Zielzellen aktiviert, ein Prozess, der als *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC) bekannt ist (Kap. 5).

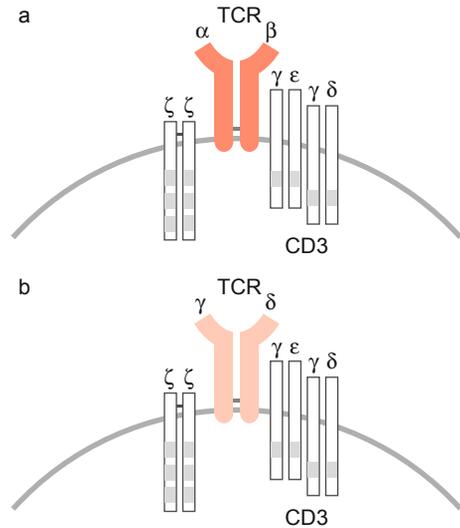
2.4 B-Zell-Rezeptoren (BCRs)

Die Antigenrezeptoren der B-Lymphozyten sind membrangebundene Antikörper. Die Immunglobuline aller Spezifitäten und aller Klassen sind nämlich zu Beginn ihrer „Karriere“ immer mit einer Transmembrandomäne versehen, die sie in der Zellmembran einer B-Zelle verankert, so dass sie dort als Rezeptor wirken können. Dabei unterscheiden sich die B-Zell-Rezeptoren einzelner B-Zellen voneinander in ihrer Antigen-spezifität. Das Repertoire verschiedener B-Zell-Rezeptoren entspricht dem Antikörper-repertoire und wird beim Menschen auf etwa 10^6 (von theoretisch 10^{13} möglichen) Spezifitäten geschätzt. Dieser Vielfalt entspricht die Vielfalt der Substanzklassen und Strukturen, die B-Zellen als Antigene erkennen können. Dies ist ein wichtiger Unterschied zwischen den BCRs (Antikörpern) und den PRRs, bei denen die verschiedenen Typen jeweils molekular identisch sind und molekular definierte PAMPs binden. Bei der Differenzierung zur Plasmazelle wird auf der Ebene der Antikörper-RNA die Transmembrandomäne durch *splicing* entfernt, und die Plasmazelle sezerniert dann lösliche Antikörper derselben Spezifität und derselben Klasse wie die BCRs ihrer Vorläufer-B-Zelle.

2.5 T-Zell-Rezeptoren (TCRs)

2.5.1 Struktur

Die Antigenrezeptoren der T-Zellen sind die T-Zell-Rezeptoren (TCRs). Strukturell ähneln sie Antikörper-Fab-Fragmenten. Sie bestehen aus zwei Ketten mit jeweils einer konstanten und einer variablen Ig-Domäne. Beide Ketten sind in der T-Zell-Membran verankert und durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden. Bei etwa 95 % der T-Zellen im Blut wird dieser Antigenrezeptor aus einer α - und einer β -Kette gebildet ($\alpha\beta$ -T-Zellen), bei den restlichen aus einer γ - und einer δ -TCR-Kette. Ähnlich wie bei den Antikörpern befinden sich auch in den variab-



2.5 Aufbau des TCR-Komplexes bei $\alpha\beta$ -T-Zellen (a) und $\gamma\delta$ -T-Zellen (b). Mit dem variablen Antigen-erkennungsrezeptor (rot bzw. rosa) sind die konservierten Proteine des CD3-Komplexes sowie ein Homodimer aus ζ -Ketten assoziiert. Diese Moleküle tragen Signalmotive in ihrem zytoplasmatischen Teil (ITAM, grau), deren Bedeutung in Kapitel 4 erläutert wird.

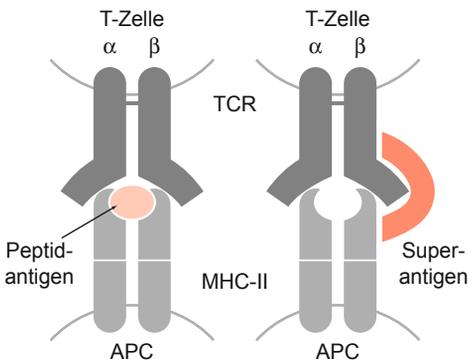
len Domänen der TCRs hypervariable Bereiche, welche die Antigenbindungsstelle bilden. Dabei gibt es auch hier ein riesiges Repertoire von schätzungsweise 10^6 (von 10^{18} theoretisch möglichen) verschiedenen Spezifitäten in jedem Organismus, wobei sich individuelle T-Zellen in ihren TCRs voneinander unterscheiden. Hierin ähneln die T-Zellen den B-Zellen.

Anders als Antikörper kommen die TCRs jedoch nur in membrangebundener Form vor, sie werden nicht sezerniert. Die variablen Antigenrezeptoren der T-Zellen, die $\alpha\beta$ -TCRs und die $\gamma\delta$ -TCRs, sind auf der Zelloberfläche stets assoziiert mit weiteren Membranproteinen, dem CD3-Komplex, bestehend aus CD3 γ -, CD3 δ - und CD3 ϵ -Ketten in der Form von Heterodimeren, und einem Homodimer aus ζ -Ketten (Abb. 2.5). Dass neben den klonal variablen TCR-Ketten auch zwei der konservierten Ketten des CD3-Komplexes mit den Buchstaben γ und δ bezeichnet werden, hat historische Gründe.

Das charakterisierende Merkmal der T-Zellen ist ihr TCR. Da dieser ohne CD3 und ζ - ζ nicht auf die Membranoberfläche gelangen kann, eignet sich der monomorphe CD3-Komplex für den diagnostischen T-Zell-Nachweis.

2.5.2 Antigenbindung

Auch die Antigenbindung durch die TCRs unterscheidet sich von der durch Immunglobuline trotz der nahen strukturellen Verwandtschaft beider Rezeptortypen. Während im Repertoire der BCRs Spezifitäten für die verschiedensten Substanzklassen vorkommen und die dreidimensionale Struktur der Epitope entscheidend für die Bindungsstärke ist, sind die T-Zellen spezialisiert auf die Erkennung von Proteinantigenen und dabei angewiesen auf die Kooperation mit antigenpräsentierenden Zellen (APCs, siehe auch Kap. 5.7). Denn die TCRs binden gleichzeitig an MHC-Moleküle und an die darin verankerten antigenen Peptide. Nur wenn beides passt, das MHC-Allel und das Peptidpitop, wird die Affinität des Komplexes zum TCR so hoch, dass die Bindung in den T-Zellen ein Aktivierungssignal auslöst (Abb. 2.6). Man spricht deshalb von der **MHC-Restriktion** bei



2.6 T-Zellen erkennen mit ihrem Rezeptor einen Komplex aus antigenem Peptid und MHC. Dargestellt ist eine $CD4^+$ -T-Zelle, die MHC-II-restringiert ist (links). Superantigene umgehen Proteinprozessierung und Peptidpräsentation, indem sie außerhalb der Peptidbindungsstelle binden und den TCR mit MHC-II-Molekülen vernetzen (rechts, Kap. 2.5.4).

Tabelle 2.2 Vergleich von Antikörpern und T-Zell-Rezeptoren.

Antikörper	T-Zell-Rezeptor
wird sezerniert	stets membrangebunden
binden verschiedene chemische Substanzklassen	binden Peptide ^a im Kontext von MHC-Molekülen
binden native, dreidimensionale Struktur des Antigens	binden Primärsequenz
mittlere bis sehr hohe Affinität $K_D = 10^{-6}$ – 10^{-13} M	niedrige Affinität $K_D = 10^{-4}$ – 10^{-7} M
Somatische Hypermutation	keine somatische Hypermutation

a) Ausnahmen siehe Kap. 2.5.4

der Antigenerkennung durch T-Zellen. Die Bindung des TCR an den MHC/Peptid-Komplex auf der Oberfläche der APCs wird durch CD8 oder CD4 verstärkt, die an konservierte Bereiche auf MHC-I bzw. MHC-II binden können. Die Expression dieser akzessorischen Moleküle passt bei fast allen T-Zellen zur Spezifität ihres TCR, denn dieser ist bei $CD8^+$ -T-Zellen in der Regel MHC-I-restringiert, bei $CD4^+$ -T-Zellen dagegen MHC-II-restringiert. In der Tabelle 2.2 sind wichtige Unterschiede zwischen Immunglobulinen und TCRs zusammengefasst.

2.5.3 Antigenprozessierung für die Erkennung durch T-Zellen

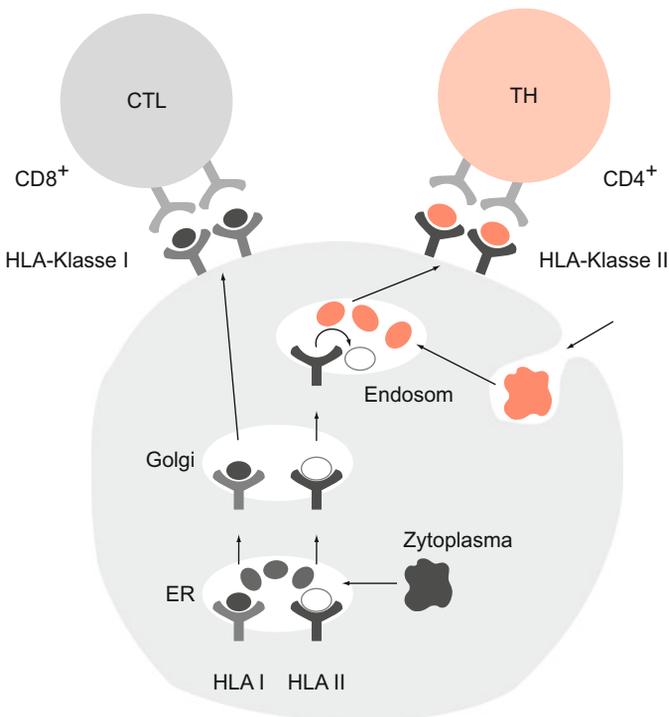
Die Peptide, die den T-Zellen von den APCs auf MHC-Molekülen präsentiert werden, entstehen aus Proteinantigenen durch Prozessierung. Sowohl MHC-I- als auch MHC-II-Moleküle werden im endoplasmatischen Retikulum synthetisiert. Die typischen Wege der Antigenprozessierung und Peptidbeladung von MHC-I und MHC-II unterscheiden sich jedoch (Abb. 2.7).

Auf **MHC-I** gelangen hauptsächlich Peptid-epitope von Proteinen, welche im Zytoplasma der APC synthetisiert werden, zum Beispiel virale Proteine aber auch zelleigene Proteine.

Einige dieser Proteine werden noch im Zytoplasma von einer multimolekularen „Enzymmaschine“, dem **Proteasom**, in Peptide zerlegt. Die Peptide werden unter Verbrauch von ATP durch Transportmoleküle (*transporter associated with antigen processing*, **TAP**) in das endoplasmatische Retikulum verlagert und dort auf frisch synthetisierte MHC-I-Moleküle geladen. Durch die Peptidbindung werden die kurzlebigen Komplexe aus MHC-I- α -Kette und β 2-Mikroglobulin stabilisiert und können über den Golgi-Apparat auf die Zellmembran transportiert werden (Abb. 2.7). Da $CD8^+$ -T-Zellen ihre antigenen Peptide auf MHC-I-Molekülen erkennen, sind diese Zellen besonders befähigt zur Wahrnehmung und Bekämpfung von Virusinfektionen (Kap. 9.1).

Die **MHC-II**-Moleküle entstehen zwar ebenfalls im endoplasmatischen Retikulum, können dort aber nicht mit Peptiden beladen werden, da ihre Peptidbindungsfurche zunächst durch eine dritte **invariante Kette** blockiert ist. Die invariante

Kette sorgt auch dafür, dass die MHC-II-Moleküle in den Zellen einen anderen Weg einschlagen als die MHC-I-Komplexe. Sie werden in ein spezialisiertes endosomales Kompartiment sortiert. Hier treffen sie auf Peptidepitope, welche von Proteinantigenen im Extrazellulärraum stammen, aus dem sie von der APC aktiv aufgenommen wurden. Es herrscht ein saures Milieu, in dem Proteasen aktiv sind und die Antigene in Peptidbruchstücke zerlegen. Auch die invarianten Ketten werden proteolytisch degradiert, bis nur noch kleine Peptide in der Furche übrig bleiben (*class II-associated invariant chain peptide*, CLIP). Diese können gegen ein antigenes Peptidepitop ausgetauscht werden, und danach werden die MHC-II/Peptid-Komplexe an die Zelloberfläche gebracht (Abb. 2.7). Im Komplex mit MHC-II werden also besonders Epitope extrazellulärer Antigene präsentiert. Das sind zum Beispiel viele Bakterien, Viren (solange diese noch keine Zelle infiziert haben) und natürlich körpereigene Serumpro-



2.7 T-Zellen erkennen mit ihrem TCR nur aufbereitete antigene Peptidbruchstücke, die ihnen präsentiert werden. T-Helferzellen erkennen phagozytierte Antigene, CTLs erkennen intrazelluläre Antigene.

teine. Die Effektorfunktionen der $CD4^+$ -T-Zellen, welche MHC-II-restringiert sind, zielen deshalb auf Erreger im Extrazellularraum und in endosomalen Kompartimenten (Phagosom und Phagolysosom).

Es gibt auch Wege, auf denen extrazelluläre Antigene zur Präsentation auf MHC-I prozessiert werden können. Man spricht hier von **Kreuzpräsentation**. Sie spielt besonders bei der Initiierung der Tumorabwehr eine wichtige Rolle.

Man sollte sich deutlich vor Augen führen, dass sowohl auf MHC-I- als auch auf MHC-II-Molekülen Peptidepitope von körperfremden und von körpereigenen Proteinantigenen präsentiert werden. Die APCs besitzen keinen Mechanismus, mit dem sie bei der Antigenprozessierung zwischen fremd und selbst unterscheiden könnten.

2.5.4 Besonderheiten bei der Antigenerkennung durch T-Zellen

NKT-Zellen

NKT-Zellen exprimieren neben ihrem T-Zell-Rezeptor das Oberflächenmolekül NK1.1, welches auch NK-Zellen charakterisiert. Das TCR-Repertoire dieser Zellen ist stark eingeschränkt, denn alle humanen NKT-Zellen benutzen in ihrer TCR α -Kette die Elemente $V\alpha_{24}$ und $J\alpha_Q$. Auch in ihrer Antigenerkennung sind diese T-Zellen unkonventionell. Sie reagieren bevorzugt auf bakterielle Glykosphingolipide welche auf CD1, MHC-IB-Molekülen, exprimiert werden.

$\gamma\delta$ -T-Zellen

Etwa 5% der T-Zellen im peripheren Blut nutzen anstelle der α - und β -Ketten einen TCR, der aus γ - und δ -Ketten besteht. Man weiß vergleichsweise wenig über die Funktion dieser Zellen, doch gibt es gute Hinweise, dass sie für die Infektionsabwehr wichtig sind. Dafür spricht, dass sie in großer Zahl an den Grenzflächen des Organismus vorkommen, in der Darm-schleimhaut und bei Mäusen auch in der Haut. $\gamma\delta$ -T-Zellen werden stark durch manche Bak-

terienspezies stimuliert, besonders auch durch Mykobakterien. Sie erkennen dabei unkonventionelle Antigene auf ungewöhnliche Weise: Ihre TCRs binden Phospholipide, die nicht auf MHC-Molekülen, sondern auf CD1 präsentiert werden. Dabei binden die TCRs nicht mit den hypervariablen Bereichen (CDRs), sondern mit konservierten Strukturen. Werden $\gamma\delta$ -T-Zellen aktiviert, so reagieren sie genauso wie $\alpha\beta$ -T-Zellen: Sie sezernieren Zytokine und sind potente Killerzellen (Kap. 5.2, 7.2.1).

Zwitterionische Polysaccharide

T-Zellen können neben Peptiden auch Kohlenhydratstrukturen als Antigen erkennen, wenn diese von den antigenpräsentierenden Zellen auf MHC-II als zwitterionische (alternierend positiv und negativ geladene) Oligosaccharide präsentiert werden. Dies trifft z. B. für bakterielle Polysaccharide von *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und *Bacteroides fragilis* zu, die vor Präsentation durch reaktive Stickstoffradikale depolymerisiert werden (Kap. 5.6).

Superantigene

Bestimmte mikrobielle Toxine, zum Beispiel das *toxic shock syndrome toxin-1* (TSST1) oder Enterotoxine, die von Staphylokokken sezerniert werden können, aktivieren sehr große Subpopulationen von T-Lymphozyten und werden deshalb Superantigene genannt. Superantigene umgehen die Antigenprozessierungs- und -präsentationswege, indem sie MHC-II und TCR direkt vernetzen. Dabei binden sie sowohl MHC-II als auch den TCR außerhalb der Peptidbindungsstellen (Abb. 2.6). Superantigene aktivieren alle T-Zellen, welche in ihrem TCR bestimmte $V\beta$ -Elemente benutzen (Abb. 3.3), dies können bis zu 10% der T-Zellen sein. Wenn man bedenkt, dass nur etwa eine von 10^4 - 10^5 T-Zellen auf ein konventionell präsentiertes antigenes Peptid reagiert, tragen die Superantigene ihren Namen zu Recht. Dabei wirken einige dieser Toxine bereits in femtomolaren Konzentrationen und gehören damit zu den potentesten bekannten T-Zell-Mitogenen (Tab. 2.3). Superantigene werden als Exotoxine